Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Abordaje multidisciplinar en endocrinología pediátrica

XXI CURSO DE POSTGRADO. Madrid 2015

Abordaje multidisciplinar en Endocrinología Pediátrica

XXI Curso Postgrado SEEP

Madrid, 30 y 31 de octubre de 2015

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente
Luis Antonio Castaño González

Secretaría general
María Victoria Borrás Pérez

Tesorera
María José Martínez-Aedo Ollero

Vocales
Fernando Aleixandre Blanquer
Purificación Ros Pérez
Diego de Sotto Esteban

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXI CURSO DE POSTGRADO

Coordinadoras del Curso

Raquel Barrio Castellanos
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

Purificación Ros Pérez
Hospital Universitario Puerta de
Hierro-Majadahonda. Madrid

Primera edición, Octubre 2015

• Depósito legal: B. 25536-2015
• ISBN: 978-84-86671-90-7

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Pulso ediciones, S.L.

Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito de los titulares del copyright.

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.

PULSO ediciones

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077

Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajo E14
28037 Madrid
Telf.: +34 913 205 827
Fax: +34 917 418 122

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

Calle Zamora,187 Colonia Condesa,
Delegación Cuauhtémoc,
06140 México D.F.
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

PROGRAMA

Abordaje multidisciplinar en Endocrinología Pediátrica

XXI Curso Postgrado SEEP

INAUGURACIÓN DEL CURSO

BLOQUE 1

Moderador: Dr. Luis Castaño

Genética clínica.
Dr. Luis Pérez Jurado

Conceptos básicos para la solicitud e interpretación de estudios genético-moleculares en la clínica
Dra. Lourdes Loidi

Aplicación clínica.
Casos diabetes / hipocrecimiento. Dr. Jesús Pozo
Casos tiroides/ hipogonadismo. Dr. Julio Guerrero

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 2

Moderadora: Dra. Beatriz Cuartero

Enfoque farmacológico y marco legislativo en Europa.
Dra. Cristina Avendaño Solá

Aspectos clínicos del uso fuera de ficha técnica.
Prof. Jesús Argente Oliver

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 3

Moderador: Dr Leandro Soriano

Enfoque clínico y molecular de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos
Dr. Atilano Carcavilla Urquí

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 4

Moderadora: Dra. Isabel González

Valoración del estudio hormonal y genéticos en el hiperandrogenismo.
Dra. Begoña Ezquieta

Hiperandrogenismo funcional.
Dra. María Chueca Guindulain

Hiperandrogenismo en diabetes.
Dra. Belén Roldan Martín

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 5

Moderadora: Dra. Raquel Barrio Castellanos

Papel de la RM en la patología hipotálamo-hipofisaria en la edad pediátrica
Dr. Juan S. Martínez San Millán

CASOS CLÍNICOS

CLAUSURA Y ENTREGA DE DIPLOMAS

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXI CURSO DE POSTGRADO

Coordinadoras del Curso

Raquel Barrio Castellanos
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

Purificación Ros Pérez
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

PONENTES Y MODERADORES

Dr. Jesús Argente
Hospital Universitario Niño Jesús
Madrid.

Dra. Cristina Avendaño
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.
Madrid

Dra. Raquel Barrio
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

Dr. Atilano Carcavilla
Hospital Virgen de la Salud.
Castilla La Mancha

Dr. Luis Castaño
Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo
Vizcaya

Dra. Beatriz Cuartero
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

Dra. María Chueca
Complejo Hospitalario de Navarra
Pamplona

Dra. Begoña Ezquieta
Hospital Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Dra. Isabel González
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Dr. Julio Guerrero
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Dra. Lourdes Loidi
Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (FPMG),
Hospital Universitario Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Juan S. Martínez San Millán
Sección de Neurorradiología
Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

Dr. Luis Pérez-Jurado
Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra
Barcelona

Dr. Jesús Pozo
Hospital Universitario Niño Jesús
Madrid

Dra. Belén Roldan
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

Dra. Purificación Ros
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid

Dr. Leandro Soriano
Hospital Universitario Jiménez Díaz
Madrid.

ÍNDICE

10.3266/Pulso.ed.XXICursoSEEP.Madrid.2015

PRESENTACIÓN 13
Dra. Raquel Barrio, Dra. Purificación Ros

PONENCIAS

Conceptos básicos para la solicitud e interpretación de estudios genético-moleculares en la clínica 15
Dra. Lourdes Loidi Fernández de Trocóniz

Diabetes mellitus por mutación en el gen de la insulina 25
Dr. Jesús Pozo Román

Deficiencia familiar aislada de hormona de crecimiento 31
Dr. Jesús Pozo Román

Hipogonadismo hipogonadotropo en un lactante 37
Dr. Julio Guerrero-Fernández

Mutación RET 634 con microcarcinoma in situ en un niño de 5 años. Una llamada de atención 45
Dr. Julio Guerrero-Fernández

Enfoque clínico y molecular de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos 53
Dr. Atilano Carcavilla Urquí

Hiperandrogenismo funcional 67
Dra. María Chueca Guindulain

Hiperandrogenismo en diabetes 79
Dra. María Belén Roldán Martín

Papel de la RM en la patología hipotálamo-hipofisaria en la edad pediátrica 89
Dr. Juan S. Martínez San Millán

COMUNICACIONES

Comunicaciones de casos clínicos 105

Índice de comunicaciones

Sofía Galbis Soto
Solicitud de estudio genético a partir de la clínica de una displasia ósea poco prevalente

María Del Mar Galán Requena
Resistencia a las hormonas tiroideas: una mutación de novo

Nerea Lacámara Ormaechea
Hipertiroidismo neonatal por mutación en THRB. Perfil hormonal tiroideo "MCT8-LIKE" por delecion en 2Q24

Beatriz Villafuerte Quispe
Síndrome de Noonan

Marta López Úbeda
Retraso de crecimiento pre y postnatal asociado a mutación en el gen IGF-1 receptor

Cristina Mora Palma
Diabetes MODY tipo 5

Carolina Jiménez Alcántara
Diabetes mellitus neonatal, ZFP 57 e hipometilación de loci múltiples

Pablo Ruiz Ocaña
Hipotonía como signo inicial en un caso de hipoplasia suprarrenal congénita

Ana Perea Gutiérrez
Síndrome de Cushing: presentación de un caso clínico

María de la Esperanza Rueda Valencia
Talla baja de origen genético: síndrome de KLEEFSTRA

Lucia Sentchordi Montane
Sospecha de obesidad de origen genético en niña de 6 años

Mercedes Gómez Manchón
Talla baja postnatal y mutación en IGFALS

Corina Isabel Márquez Romero
DM monogénica por mutación del gen de la insulina. Caso clínico

Enrique Palomo Atance
Diabetes MODY tipo 3 en adolescente: evolución con el tratamiento con Glibenclamida

Índice de comunicaciones

Beatriz Villafuerte Quispe
Déficit funcional de GH en paciente con trastorno de la conducta alimentaria

Laura Trujillo Caballero
Hipernatremia hipodípsica. Uso de desmopresina fuera de ficha técnica

Verónica Sánchez Escudero
Evolución de un caso de síndrome de Leopard

Julián Martínez-Villanueva Fernández
Neurofibromatosis tipo 1 con fenotipo Noonan

Ana Belén Ariza Jiménez
Un caso interesante de talla baja y fallo de medro

Nancy Elizabeth Portillo Nájera
Síndrome de Cushing en un lactante

Beatriz María Martín Tejedor
Una causa poco frecuente de hiperandrogenismo: déficit de 11betahidroxilasa no clásico

Ana Belén Ariza Jiménez
Por los pelos

Marta Carmona Ruiz
Adenoma tóxico tiroideo

Esther González Ruiz de León
Edema cerebral tras radiocirugía de hamartoma hipotalámico

María Fátima Cabrera Guedes
A propósito de un caso de diabetes insípida central

Ana Sastre Martínez
Obesidad infantil: ¿qué esconde detrás?

Patricia Romero García
Adrenalitis autoinmune y microadenoma hipofisario, una asociación infrecuente

Inés Mulero Collantes
Lactante con hipocrecimiento, hipertransaminasemia y retraso motor. Un caso de panhipopituitarismo

Itziar Martínez Badás
Lipoma hipofisario en paciente con pubertad adelantada

PRESENTACIÓN

"*Live as if you were to die tomorrow. Learn as if you were to live forever*"
Mahatma Gandhi

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica organiza este año el XXI Curso de postgrado para profesionales que inician su trayectoria profesional centrada en el apasionante campo de la Endocrinologia Pediátrica. Este curso se ha consolidado como referente para la actualización de los conocimientos en esta patología.

Es para nosotros un honor poder coordinar esta convocatoria.

El conocimiento es algo que debe expandirse y contrastarse de manera continuada. La ciencia abre cada día nuevos caminos y esa permanente necesidad de renovación hace tan apasionante la medicina. Los constantes avances científicos nos obligan a actualizar nuestros conocimientos siempre con un espíritu crítico. No hay nada más estimulante que contar con profesionales expertos y apasionados por su trabajo, que estén dispuestos a contrastar opiniones.

En el presente curso se abordan aspectos actuales de técnicas y patologías sobre los que existen controversias, tanto desde un punto de vista teórico como desde un punto de vista práctico, que quedará plasmado en la presentación de casos clínicos. Esperamos que el contenido del curso satisfaga las expectativas de los asistentes y les resulte de utilidad para su actividad profesional.

Finalmente, nuestro agradecimiento a todos los colaboradores que han participado en la organización del curso, a los ponentes y, de manera especial, a todos los asistentes.

Asimismo, agradecemos a la casa Pfizer su patrocinio que hace posible que el contenido del curso se vea reflejado en un libro y, de esa manera, esta información podrá ser accesible para el resto de los profesionales interesados en la patología endocrinológica pediátrica.

Dra. Raquel Barrio
Dra. Purificación Ros

Conceptos básicos para la solicitud e interpretación de estudios genético-moleculares en la clínica

Lourdes Loidi Fernández de Trocóniz

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Santiago de Compostela)

Resumen

La identificación de las mutaciones causales en las enfermedades endocrinas con patrón de herencia mendeliano proporciona claves diagnósticas que redundan en un mejor pronóstico y tratamiento de los pacientes.

Entre las distintas opciones de estudios moleculares disponibles, la secuenciación masiva o NGS (*NextGenerationSequencing*), que se ha incorporado a los laboratorios en los últimos años, resulta una opción costeefectiva, rápida y permite analizar muchos genes simultáneamente o incluso el exoma o genoma completo. Como consecuencia, cada vez se encuentran más variantes nuevas cuyo significado clínico es desconocido complicando la interpretación. Es importante establecer consensos de clasificación de las variantes en los laboratorios. Se ha aceptado una clasificación de variantes en los cinco grupos siguientes: patogénicas, probablemente patogénicas, benignas, probablemente benignas y de significado incierto. La asignación de una variante a un grupo u otro puede cambiar con el tiempo ya que este campo de conocimiento es muy dinámico.

Otro problema que surge cuando se utilizan estas técnicas, es la detección de variantes patogénicas o probablemente patogénicas no relacionadas con la enfermedad primaria que originó el estudio. Existe un amplio debate sobre la necesidad de informar dichas variantes si se encuentran en genes sobre los que se pueda intervenir.

Es posible que en el futuro, el estudio genético se haga al principio del proceso exploratorio del paciente en lugar de al final como paso confirmatorio.

Introducción

La etiología de muchas endocrinopatías es multifactorial, incluso cuando están determinadas genéticamente. Sin embargo, un número significativo de enfermedades endocrinas, sobre todo pediátricas, muestran un patrón de herencia mendeliano, lo que sugiere la existencia de mutaciones causantes de la enfermedad. En estos casos, la identificación de estas mutaciones puede proporcionar claves diagnósticas. La identificación de las mutaciones servirá además para hacer diagnósticos predictivos en familias con historia de una enfermedad. Todo ello conllevará un mejor pro-

nóstico y tratamiento de los pacientes. Los estudios genéticos son importantes también para la toma de decisiones reproductivas de los padres.

Hasta hace solamente unos 10 años, el estudio de ADN con fines diagnósticos se realizaba únicamente en casos en los que hubiera una fuerte sospecha de una enfermedad genética. Los estudios genéticos eran relativamente complicados y lentos, y muchos de ellos se hacían sólo en el contexto de investigación. Sin embargo, la aparición de nuevas tecnologías como la secuenciación de segunda generación o NGS (*NextGenerationSequencing*) ha hecho que se reduzca mucho el coste y el tiempo necesario para la obtención de resultados por lo que cada vez se utiliza más. La tendencia sigue en aumento por el continuo desarrollo tecnológico y mayor conocimiento del papel de muchos genes en las enfermedades.

Opciones de estudios genético-moleculares en laboratorios clínicos

Existen distintas opciones a la hora de tratar de identificar o confirmar una enfermedad genética. El análisis más adecuado estará determinado por varios factores como hallazgos clínicos, coste, tiempo de respuesta y la razón por la que se hace el estudio.

Análisis de mutaciones específicas en un gen
Esta opción se utiliza cuando existe historia familiar de una determinada mutación, cuando una mutación es muy común en ciertas poblaciones o como cribado de portadores.

Secuenciación de un gen
Se estudia un gen de principio a fin, normalmente las regiones codificantes e intrónicas flanqueantes, y es muy utilizada como primer paso en un estudio genético. Generalmente se realiza mediante secuenciación Sanger, también llamada método deldideoxi (método clásico).

Estudio de deleciones y duplicaciones
En enfermedades cuya causa principal son las deleciones o duplicaciones (CNV, *CopyNumberVariation*) suele ser la primera opción. En otras enfermedades suele ser un segundo paso cuando no se ha encontrado ninguna mutación en la secuenciación o sólo una en una enfermedad recesiva. Se hace mediante *arrays* de ADN o MLPA (*MultipleLigationProbeAssay*).

Secuenciación de paneles de múltiples genes
Opción más coste-efectiva y rápida que la secuenciación de un único gen. La transición de la secuenciación Sanger a NGS ha reducido mucho los costes y el tiempo de obtención de resultados ya que la NGS permite estudiar varios genes en paralelo en lugar de hacerlo en serie (de uno en uno). Utilizando el método Sanger y debido a su laboriosidad, se comenzaba estudiando el gen que tuviera mayor probabilidad de estar mutado y se continuaba en orden decreciente de probabilidad gen a gen en un proceso llamado “la odisea genética” que podía durar meses o años. La NGS permite secuenciar múltiples genes a la vez y el coste de añadir genes adicionales a un panel previo es mínimo.

Mediante NGS se puede secuenciar al mismo tiempo por ejemplo todos los genes conocidos involucrados en una ruta metabólica. Además de las ventajas antes mencionadas, está ayudando a entender diferencias fenotípicas. En algunos casos hay evidencia de que mutaciones múltiples en la misma ruta o rutas relacionadas son importantes moduladores de la expresión de algunas enfermedades, incluso en algunas enfermedades con herencia mendeliana clásica. Con la secuenciación en serie gen

a gen Sanger, una vez que se encontraba un gen mutado, normalmente se consideraba el estudio terminado con lo que podría quedar el cuadro incompleto.

Secuenciación de exoma (regiones codificadoras de los aprox. 22.000 genes)
Se utiliza cuando hay una presentación clínica compleja o cuando los estudios anteriores resultaron negativos. Según la bibliografía, este estudio tiene un rendimiento medio del 20-25% y sin embargo es mucho más probable que se obtengan resultados de significado incierto que con las opciones anteriores. Lo ideal es hacer estudios de exomas en tríos familiares (paciente y padres) ya que la información adicional ayuda a la hora de interpretar muchas de las variantes encontradas.

La secuenciación del genoma completo (3.000 millones de pares de bases) no suele utilizarse en diagnóstico.

NGS en el laboratorio

Existen diferentes plataformas que utilizan distintas tecnologías para NGS pero todas ellas secuencian millones de pequeños fragmentos de ADN en paralelo. Mediante análisis bioinformático se ensamblan todos estos fragmentos y se alinean las lecturas individuales respecto al genoma de referencia. El proceso comienza con la extracción de ADN del paciente, normalmente a partir de leucocitos de sangre periférica, pero puede hacerse a partir de otros tejidos. El ADN se rompe en pequeños fragmentos y después se hace un enriquecimiento o captura de las regiones de interés. Para ello se pueden utilizar dos estrategias distintas: amplificación de los fragmentos por PCR o captura por hibridación con sondas de ADN. Los productos amplificados se secuencian mediante alguna de las tecnologías que existen (por síntesis de Illumina, por ligación de Life Technologies o semiconductora de Ion Torrent) para generar millones de pequeñas lecturas. Estas lecturas se alinean respecto al genoma de referencia y después se comparan para detectar similitudes o diferencias en cada una de las posiciones. Se genera una lista de variantes (diferencias de secuencia), la cual es posteriormente filtrada para determinar el significado de cada variante. Los filtros más comunes incluyen variantes raras o no descritas previamente que conllevan la alteración de la función de la proteína y variantes que han sido descritas como causantes de enfermedad.

Limitaciones de la NGS

La NGS se ha introducido rápidamente entre los genetistas moleculares y existen muchos laboratorios que la utilizan como herramienta para el diagnóstico, sin embargo, la NGS tiene sus limitaciones (Jamuar SS *et al.* 2015, Yang Y *et al.* 2013).

La primera de ellas está relacionada con la selección de los genes a estudiar. Aunque puede hacerse un estudio de exoma completo e incluso de genoma completo, no se recomienda hacerlo de forma rutinaria. La sensibilidad en la detección de mutaciones es menor en el estudio de exoma completo que cuando se secuencia un panel de genes. Aunque se supone que los exomas cubren toda la región codificante del genoma, la cobertura media suele ser del 85-95%, lo que significa que un gen de interés puede estar parcialmente cubierto. Los genes en los estudios de paneles tienen una cobertura y una profundidad de lectura mayor que en un exoma por lo que aumenta la fiabilidad respecto a las variantes encontradas.

La NGS normalmente se limita a las regiones codificantes de los genes (los exones) y a las regiones intrónicas flanqueantes por lo que tampoco serán detectadas posibles mutaciones intrónicas o reguladoras.

Otra limitación consiste en que los métodos de análisis utilizando esta tecnología, en la que se leen fragmentos cortos de ADN, no son capaces de detectar indels (inserciones/deleciones) de tamaño moderado a grande (de cientos de nucleótidos a genes enteros) mientras que son fiables en la detección de mutaciones puntuales de sustitución de un nucleótido por otro y pequeñas indels. La NGS no es capaz de detectar tampoco variantes estructurales grandes, ni variantes en secuencias polimórficas repetitivas. Este tipo de mutaciones se deben investigar con otros métodos. La llamada secuenciación de tercera generación es capaz de detectar estas alteraciones ya que las lecturas se hacen de fragmentos largos (10–30 kb) y de una sola molécula sin PCR previa. En la mayoría de laboratorios no está introducida esta tecnología.

Otras limitaciones incluyen el riesgo de falsos negativos como resultado de mosaicismos o ineficiente hibridación de *primers* por variantes en los sitios de unión. Hay que decir que estas limitaciones existen por supuesto también con la secuenciación Sanger.

Hallazgos inesperados

Se consideran hallazgos inesperados, también llamados secundarios (*incidental findings*), a variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes que no están relacionados con la enfermedad del paciente para la que se solicitó el estudio. Éstos incluyen: variantes asociadas con enfermedades dominantes de aparición en la edad adulta, variantes asociadas con cáncer, estados de portador de enfermedades recesivas y variantes relacionadas con la farmacogenética. Estos hallazgos plantean problemas éticos respecto a su comunicación al paciente y son motivo de intenso debate.

El Colegio Americano de Genética y Genómica Médicas (ACMG) recomienda la identificación e información de hallazgos inesperados en un mínimo de 56 genes, que cuando están mutados causan un agregado de 24 enfermedades (Tabla). La mayoría de ellas están asociadas a cáncer o muerte por causa cardiovascular. El grupo de trabajo priorizó enfermedades sobre las que se pueden tomar medidas o realizar tratamientos preventivos y enfermedades en las que los individuos con mutaciones patogénicas pueden permanecer asintomáticos por largos periodos de tiempo. El grupo considera que estas variantes se deben buscar activamente y que se deben informar independientemente de la edad del paciente (Green RC *et al.* 2013).En 2015 la ACMG ha puesto al día las recomendaciones permitiendo que los pacientes o sus padres opten por no hacerse el análisis (ACMG *Board of Directors*, 2015).

Según el estudio de 6503 exomas del Proyecto de Secuenciación Exómica (ESP),el 1,6% de individuos con ancestros europeos presentaban algún hallazgo inesperado en este grupo de 56 genes y el 2% si la lista de genes incluía los 112 considerados por el grupo de trabajo del estudio como genes sobre los que se puede intervenir. En esta lista solo aparecen genes asociados a enfermedades que pueden no estar diagnosticadas en la edad adulta. En este trabajo se utilizaron unos criterios muy restrictivos para considerar una variante como patogénica (Amendola *et al.* 2015).

Las listas de genes sobre los que se debe intervenir se revisan continuamente y se ponen al día, por lo que probablemente aumenten en el futuro. Los beneficios de la intervención deben ser suficientes para contrarrestar los problemas surgidos por la predisposición inesperada a cierta enfermedad.

Tabla 1. Genes para los que la ACMG recomienda comunicar los hallazgos inesperados.

ENFERMEDAD	GENES
Cáncer hereditario mama / ovario	*BRCA1*
Síndrome de Li Fraumeni	*TP53*
Síndrome de Peutz-Jeghers	*STK11*
Síndrome de Lynch	*MLH1,MSH2, MSH6, PMS2*
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*
Adenomas colorrectales múltiples FAP tipo 2	*MUTYH*
Síndrome de Von Hippel Lindau	*VHL*
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	*MEN1*
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	*RET*
Carcinoma medular de tiroides	*RET*
Síndrome de tumor hamartoma	*PTEN*
Retinoblastoma	*RB1*
Feocromocitoma / paraganglioma familiar	*SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB*
Complejo esclerosis tuberosa	*TSC1, TSC2*
Tumor de Wilms relacionado con WT1	*WT1*
Neurofibromatosis tipo 2	*NF2*
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular	*COL3A1*
Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y de disección aorta torácica	*FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMA3, ACTA2, MYLK, MYH11*
Cardiomiopatía hipertrófica y C. dilatada	*MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA*
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	*RYR2*
Cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho	*PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2*
Síndromes de Romano-Ward, QT largo y de Brugada	*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*
Hipercolesterolemia familiar	*LDLR, APOB, PCSK9*
Susceptibilidad a hipertermia maligna	*RYR1, CACNA1S*

Una crítica que se ha hecho al ACMG es que recomienda a los laboratorios incluir en los informes los hallazgos inesperados en genes asociados sobre todo con cáncer o muerte por causa cardiovascular en lugar de centrarse en las enfermedades relativa-

mente raras pero tratables. Se ha sugerido expandir la lista a enfermedades menos amenazantes pero que requieren tratamientos específicos, como por ejemplo diabetes causada por mutaciones en *HNF1A*, que responde a derivados de sulfonilurea (Westerink J *et al.* 2014).

La Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) considera preferible realizar estudios dirigidos a genes determinados para evitar hallazgos inesperados, no solicitados u otros que no se puedan interpretar. Considera que debe existir un protocolo para guiar a la hora de hacer los informes de estos hallazgos. Si se detecta una de estas variantes asociada con un serio problema de salud (en el paciente o en sus familiares) que permita prevención o tratamiento, en principio se debe informar. La postura de un paciente sobre su derecho a no saber no sobrepasa automáticamente la responsabilidad de los profesionales cuando su salud o la de sus familiares está en juego. En el caso de estudios a menores también deben establecerse guías sobre este tema. Una solución para estudios de exomas es enmascarar los resultados de genes específicos y excluirlos del análisis posterior para identificación de variantes. (Van El CG *et al*. 2013, Claustres M *et al*. 2014).

Los pacientes deben ser previamente advertidos de que se pueden detectar variantes que no están relacionadas con el fenotipo primario y que estos hallazgos pueden tener implicaciones no solo para sí mismos sino también para su familia.

NGS en endocrinología

Recientemente se ha publicado una revisión que ofrece al clínico endocrinólogo una guía de genes a estudiar mediante NGS (Forlenza GP *et al.* 2015). Agrupa las enfermedades en cinco categorías: enfermedades adrenales, gonadales, hipotálamo-hipofisarias, tiroideas y síndromes con múltiples endocrinopatías. De cada grupo elabora unas tablas que pueden ser muy útiles a la hora de diseñar paneles. En ellas aparece el nombre de la enfermedad, el gen o genes asociados, el modo de herencia, el número del *Online Inheritance in Men* (OMIM) y el fenotipo. En esta revisión se han excluido enfermedades causadas por anomalías cromosómicas, enfermedades del metabolismo de la glucosa e insulina, obesidad y enfermedades lipídicas. También se han excluido genes que no son abordables por NGS, como *CYP21A2* responsable del 90% de hiperplasias suprarrenales congénitas, debido a la presencia de pseudogenes.

Interpretación de los estudios genético-moleculares

Para que los informes genéticos puedan dar una respuesta clara, concisa, precisa e interpretada a una pregunta clínica es importante tener una mínima información clínica así como saber cuál es el propósito del test. Estos datos se deben facilitar al laboratorio cuando se solicita el estudio ya que la interpretación normalmente depende del contexto clínico.

Los laboratorios de genética molecular encuentran cada vez más variantes de secuencia en el transcurso de los análisis que realizan. El conocimiento en este campo está cambiando continua y rápidamente en gran parte a causa de la introducción de la NGS. La certeza de que una variante determinada tenga significado clínico se encuentra dentro de un rango de interpretaciones que va desde aquellas en que tienen significado clínico seguro y aquellas en que no.

Los criterios para la clasificación de las variantes deberían estandarizarse en los distintos laboratorios. Actualmente existen

distintas propuestas de clasificación por distintas sociedades en las que existe cada vez un mayor consenso en cuanto a la clasificación de las variantes en 5 categorías que desde el punto de vista clínico se podrían reducir a tres: patogénicas (mutaciones que requieren una acción cínica), de significado incierto y benignas (polimorfismos poblacionales o funcionales) aunque en el laboratorio se deben mantener las 5 categorías.

Clasificación de variantes (Adaptada de Richards S .*et al* 2015)

1. *Patogénica:* variantes para las que la predicción de su efecto es la pérdida de la función de la proteína a la que codifican (pueden haber sido descritas o no).

    a. Frameshift (inserciones o deleciones que no son múltiplos de tres y alteran la pauta de lectura).
    b. Nonsense (introducción de un codón de parada prematuro)para los genes que se sabe que éste es un mecanismo de patogenicidad. Si aparece en los últimos 50 nucleótidos puede no ser patogénica.
    c. De *splicing* (en las posiciones +1, +2, -1 y -2 de un intrón, lugares consenso para el correcto procesamiento del ARN mensajero).
    d. Cambio en un codón de iniciación.
    e. Cambio en un codón de terminación.
    f. Variantes *missense* que resultan en la sustitución de un aminoácido con alguna de las siguientes condiciones:
        i. Variantes para las que se ha demostrado en estudios funcionales una pérdida de función o una función aberrante.
        ii. Variantes causantes de enfermedad en poblaciones específicas basadas en evidencia en la literatura.
        iii. Variantes que se encuentran en múltiples individuos afectados y que se ha demostrado su segregación con la enfermedad en múltiples familias.
        iv. Variantes que se ha demostrado que resultan en *splicing* anormal en estudios de expresión (ej. Sinónimas o intrónicas).

2. *Probablemente patogénica:*

    a. En enfermedades recesivas deben cumplir todas estas condiciones:

        i. El diagnóstico se ha confirmado mediante test bioquímico o el fenotipo del paciente es específico de la enfermedad.
        ii. Variantes localizadas en distintos alelos.
        iii. Variantes que afectan a nucleótidos y/o aminoácidos muy conservados evolutivamente.
        iv. Variantes que no se encuentran en dbSNP (*TheSingle NucleotidePolymophismDatabase*), EVS (*ExomeVariant Server*), ExAC (*ExomeAggregationConsortium*) u otras bases de datos públicas con una frecuencia que sea compatible con una variante benigna.

    b. En enfermedades dominantes deben cumplir todas estas condiciones:

        i. Variantes que segregan con el fenotipo de la enfermedad en la familia analizada.
        ii. El estudio a los padres muestra que la variante ocurre *de novo.*
        iii. Variantes que no se encuentran en dbSNP, EVS, ExAC u otras bases de datos públicas con una frecuencia que sea compatible con una variante benigna.

3. *Benignas:* deben cumplir alguna de las condiciones siguientes (estas variantes no se recogen en los informes):

    a. Variantes que se encuentran en dbSNP, EVS, ExAC o bases de datos específicas de genes con una frecuencia mayor que la esperada dada la prevalencia de la enfermedad y el modo de herencia.
    b. Variantes descritas en una población control con una frecuencia que no es compatible con que se trate de una variante causante de enfermedad.

4. *Probablemente benigna:* debe cumplir alguna de las condiciones siguientes:

    a. Variantes encontradas en heterocigosis (para enfermedades dominantes) u homocigosis (para enfermedades recesivas) en múltiples individuos no afectados.

5. *De significado incierto:* se clasifican así las variantes que no se encuentran en ninguna de las categorías anteriores:

    a. Variantes no recogidas en HGMD (*Human Gene Mutation Database*), bases de datos específicas, publicaciones, dbSNP, EVS o ExAC.
    b. Variantes recogidas en dbSNP, EVS o ExAC con una frecuencia alélica insuficiente para descartar que tenga significado clínico, basada en el modo de herencia y en la severidad de la enfermedad.
    c. Variantes descritas en un único individuo con datos de segregación o funcionales insuficientes.
    d. Variantes descritas en un único individuo con información clínica no adecuada.
    e. Variantes encontradas en *cis* con una variante patogénica en múltiples individuos no relacionados.
    f. Variantes encontradas en un miembro de la familia no afectado (para enfermedades dominantes).

Cuando se encuentra una variante no descrita de la que no hay datos relevantes para establecer su efecto, se debe, como mínimo, recomendar estudiar a otros miembros de la familia, afectados y no afectados, para ver si la variante segrega con el fenotipo en la familia. En los casos en que el fenotipo aparece *de novo* en la familia, se debe estudiar si los padres son portadores de la variante detectada en el probando. Para enfermedades dominantes la ausencia de la variante en ambos padres incrementa mucho la probabilidad de que sea causal. Por el contrario, la presencia de la variante en alguno de ellos es de interpretación incierta.

En las enfermedades recesivas, la detección de dos variantes se debe confirmar con un estudio a los padres si es posible. Si ambas variantes se encuentran en *trans* (en distintos alelos) aumenta la probabilidad de que sean las causantes del fenotipo. Si se encuentran en *cis* (en el mismo alelo) se reduce la probabilidad de que sean por sí mismas las causantes del fenotipo recesivo.

Cuando se hacen estudios de exomas, para que una variante sea clasificada como patogénica, debe estar localizada en un gen conocido como responsable de la enfermedad y el fenotipo del paciente. Si una variante se encuentra en un gen que no se asocia con el fenotipo del paciente se informará como variante de significado incierto y posiblemente sea necesaria más información clínica. Las variantes que se encuentren en genes de los que se desconoce si causan enfermedad, se clasificarán como variantes de significado incierto. Cuando se encuentra una variante se debe evaluar si el fenotipo conocido asociado a ese gen

coincide con el fenotipo del paciente. Si se encuentran múltiples variantes con potencial significado clínico, la interpretación debe discutir la probabilidad de que sean relevantes para el fenotipo del paciente y priorizar las variantes conforme a ello.

Las variantes de significado incierto se deben describir en el informe y el laboratorio debe interpretar la probabilidad de que sea o no causante de enfermedad si tiene suficientes datos para ello. Debido a que esta información puede utilizarse para importantes decisiones médicas, como cirugía, o interrupción de embarazo, se recomienda ser conservador y evitar especulaciones y clasificar la variante simplemente como de significado incierto aunque sea más frustrante para el paciente.

A la hora de predecir un fenotipo se ha de tener en cuenta que aunque la mayoría de los estudios genéticos se centran en enfermedades mendelianas, en las que una mutación, o dos mutaciones si se trata de una enfermedad recesiva, explican la mayor parte del fenotipo de un individuo, todas las proteínas (codificadas por los genes) del organismo interaccionan con otras proteínas y esta interacción influye en el fenotipo resultante. Además la mayoría de ellas sufren modificaciones post-traducción o deben ser transportadas a una localización subcelular o extracelular, procesos que a su vez están mediados por otras proteínas que están sujetas también a variaciones interindividuales. Esto explica por qué existen diferencias fenotípicas interindividuales en pacientes con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia (van El CG et al 2013, Claustres M et al 2014).

Los informes genético-moleculares deben tener toda la información relevante para permitir al clínico una interpretación clínica utilizando las fuentes de la literatura. Por ejemplo, cuál es el resultado de las predicciones *in silico* de variantes *missense*, si aparece la variante en las bases de datos y su frecuencia, en el caso de estudios de *arrays,* los genes que se encuentran en la CNV detectada. Se ha de tener en cuenta que esta información se basa en el conocimiento actual y que puede cambiar en el futuro. Puede ser útil proporcionar alguna referencia apropiada para la interpretación, especialmente para variantes patogénicas raras o no clasificadas así como para ciertos cálculos de riesgo, pero el informe no debe convertirse en una discusión científica.

La nomenclatura de las variantes detectadas debe ser precisa, no ambigua y seguir las recomendaciones de la *Human Genome Variation Society* (Disponible en: (http://www.hgvs.org/mutnomen). Como estas recomendaciones cambian con el tiempo y las secuencias de referencia también, se puedeañadir en los informes la vieja nomenclatura utilizada en literatura en el pasado.

Es muy importante tener en cuenta que un resultado de “no se ha detectado ninguna mutación” puede fácilmente ser erróneamente interpretado como una exclusión.

Perspectivas de futuro

Aunque el estudio de paneles es muy útil a corto plazo, la adición de muchos nuevos genes a los paneles a medida que el conocimiento aumenta puede resultar laboriosa y poco coste-efectiva. Muchos laboratorios han decidido realizar estudio de exomas y limitar el análisis a los genes asociados con el fenotipo. Esto permite reanalizar los datos en el futuro cuando nuevos genes sean descubiertos.

Actualmente los clínicos solicitan NGS basándose en un detallado fenotipo (*phenotypefirst*). A medida que la NGS se haga más

accesible, los clínicos tenderán a hacer el test en primer lugar y después investigar con qué genotipo encaja el fenotipo del paciente (*genotypefirst*). En el pasado los estudios genético-moleculares se hacían por genetistas especializados al final de un proceso diagnóstico en algunos individuos con una alta sospecha clínica de un síndrome genético. Es posible, que la NGS invierta el proceso diagnóstico, en el que la secuenciación de ADN se haga al principio del proceso como un paso exploratorio más que al final como un paso confirmatorio (Stessman HA 2014).

Referencias

1. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med*. 2015 Jan;17(1):68-9.

2. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015 Mar;25(3):305-15.

3. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. 2014 Feb;22(2):160-70.

4. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):565-74.

5. Eurogenetest. Guidelines for diagnostic next generation sequencing. 2 Dec 2014. Disponible en: http://www.eurogentest.org.

6. Forlenza GP, Calhoun A, Beckman KB, Halvorsen T, Hamdoun E, Zierhut H et al. Next generation sequencing in endocrine practice. *Mol Genet Metab*. 2015 Jun-Jul;115(2-3):61-71.

7. Jamuar SS, Tan EC. Clinical application of next-generation sequencing for Mendelian diseases. *Hum Genomics*. 2015 Jun 16;9:10.

8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.

9. Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. *Cell*. 2014 Feb 27;156(5):872-7.

10. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jun;21(6):580-4.

11. Westerink J, Visseren FL, Spiering W. Diagnostic clinical genome and exoma sequencing. N Engl J Med. 2014 Sep 18;371(12):1169.

12. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1502-11.

Diabetes mellitus por mutación en el gen de la insulina

Jesús Pozo Román[1], Gabriel Ángel Martos Moreno[1], Jesús Argente Oliver[2]

[1]Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
[2]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia; si bien, no se trata de una sola enfermedad, sino que, bajo este término, se engloban un conjunto de enfermedades clínica y etiopatogénicamente heterogéneas, cuya característica común es la presencia de una hiperglucemia mantenida [(1)]. La DM tipo 1, debida a un mecanismo autoinmune de destrucción de las células ß pancreáticas, representa, en nuestro medio, más del 95 % de las diabetes de inicio en la infancia y adolescencia; no obstante, no es la única forma de diabetes que se presenta en esta época de la vida y, en los últimos años, el incremento de los conocimientos y, especialmente, el desarrollo de la genética molecular, ha hecho que, cada vez, un mayor número de paciente sea diagnosticado de otras formas de DM.

Las mutaciones en heterocigosis en el gen de la preproinsulina (*INS*; 11p15) constituyen la segunda causa más frecuente de diabetes neonatal (DN) permanente[(2)], pero son infrecuentes en pacientes diagnosticados por encima de los 6 meses de vida [(3)]. Estas mutaciones alteran la estructura tridimensional de la proinsulina, que se acumula en el retículo endoplásmico de las células ß, favoreciendo su apoptosis [(4)].

Caso clínico

Motivo de consulta

Niño de 8 meses de edad que, en el contexto de una candidiasis perianal, presenta hiperglucemia de 560 mg/dL, con marcada glucosuria y sin cetonuria. Reinterrogada la familia sobre clínica cardinal de diabetes, refieren en el último mes: poliuria y polidipsia, sin polifagia ni pérdida ponderal.

Antecedentes familiares

Madre de 28 años, sana, con talla de 175 cm y menarquia a los 13 años. G2A0V2. Pa-

dre de 31 años, sano, con talla de 185 cm. Sin consanguinidad parental, ni antecedentes familiares de diabetes o enfermedades autoinmunes.

Antecedentes personales

Embarazo controlado y sin patología. Parto a término (39 semanas de edad gestacional), eutócico y cefálico. Periodo neonatal normal con PRN de 3.250 g (P45; -0,13 SDS) y LRN de 52 cm (P88; +1,19 SDS). Alimentación con lactancia materna durante 3 meses con introducción de la alimentación complementaria a partir del 4º mes, sin alergias ni intolerancias alimenticias y con adecuada ganancia ponderal. Inmunizaciones según calendario vacunal. Sin enfermedades previas de interés, salvo un impétigo contagioso, un mes antes del diagnóstico de diabetes.

Exploración

Longitud: 73 cm (P90). Peso: 9.120 g (P50-75). IMC: 17,1 kg/m^2 (P25-50). Buen estado general, sin signos de deshidratación. Placas eritemato-exudativas en área del pañal con pápulas y pápulo-pústulas periféricas. Genitales externos masculinos normales con testes en bolsas de 2 mL de volumen (estadio I de Tanner). Resto de la exploración: normal.

Estudios complementarios

Hemograma normal con Hb de 13,8 g/dl y Hto del 40 %. Bioquímica básica con glucemia de 560 mg/dL, sodio de 130 mEq/L y potasio de 4 mEq/L; urea, creatinina, colesterol (169 mg/dL), triglicéridos (93 mg/dL) y resto de bioquímica básica normal. Gasometría normal, con: pH 7,36 y CO3H- 21,8 mmol/L. HbA1C: 12 %.

- Estudio de autoinmunidad:
  - - ICA: negativos
  - Anti GAD-65, Anti IA2, Antiinsulina: negativos
  - Ac. antitiroideos (antitiroglobulina y antimicrosomales): negativos
  - Ac. para enfermedad celíaca: negativos
  - Ac. anticélulas parietales: negativos
- Estudio HLA:
  - A1, A2/ BR,B8/ Cw7,Cw-/Bw6
  - DR17, DR103 / DR52 /DQ2,DQ5

Evolución

Inicialmente y durante las primeras horas, recibió tratamiento con insulina regular cada 4 horas; posteriormente, una vez normalizada la glucemia, insulina NPH más análogo de insulina rápida, a la dosis de 0,55 UI/kg/día, que se fue reduciendo en los días posteriores, por hipoglucemias repetidas, hasta su retirada completa a los 10 días del diagnóstico. Cuatro días después, por incremento progresivo de los niveles de glucemia, se reintroduce insulina a dosis mínima: 0,5 UI de insulina NPH cada 12 horas, con análogo de insulina rápida, 0,5 UI sólo si glucemia preprandial mayor de 250 mg/dL (dosis≈ 0,15 UI/kg/día).

- A la edad de 5 años se realiza estudio molecular para formas de diabetes monogénica (Dr. Hattersley, Universidad de Exeter):
  - *KCNJ11* (Kir6.2): secuenciación con PCR negativa (genotipo N/N).
  - *INS*: secuenciación con PCR (genotipo R89C/N). El paciente presenta una mutación *missense* (R89C) en heterocigosis en el exón 3 del gen de la insulina. El cambio de C por T en el nucleótido 265 (c.265C>T) determina la substitución de cisteína por arginina en el codon 89 (p.Arg89Cys). Una mutación ya descrita (Stoy *et al*. 2007) y responsable de DN permanente. Esta es una mutación "de

novo"; ya que, no está presente en ninguno de los progenitores ni en el hermano del paciente.

- A lo largo de su seguimiento de 12 años, ha mantenido un buen control metabólico, pese a que las transgresiones dietéticas son y han sido frecuentes, y con escasas necesidades de insulina, especialmente de insulina rápida; no obstante, estas necesidades han ido aumentando lentamente a lo largo de los años (tabla 1). Las hipoglucemias son poco frecuentes y, en general, relacionadas con el ejercicio. Tampoco ha presentado descompensaciones que hayan requerido ingreso, salvo una gastroenteritis aguda con vómitos e intolerancia digestiva a los 14 meses de edad (glucemia 54 mg/dL, cetonuria leve, pH de 7,3 y CO3H- de 15,9). Su crecimiento y desarrollo puberal (inicio a los 11,5 años) han sido normales.

Discusión

Presentamos un paciente con DM monogénica (diabetes neonatal) por mutación en heterocigosis en el gen de la proinsulina, que fue catalogado inicialmente, por su dependencia de insulina y autoinmunidad negativa, como una DM tipo 1b.

La DN es un trastorno genético raro, con una incidencia aproximada de 1:100.000-300.000 recién nacidos vivos [5, 6], y que se caracteriza por una hiperglucemia, secundaria a deficiencia de insulina, de presentación clínica en los seis primeros meses de vida, periodo que algunos autores extienden hasta los 9 o 12 meses [2]. Es una entidad clínica y genéticamente heterogénea. Alrededor del 50 % de los pacientes, requerirá tratamiento de por vida (DN permanente); mientras que, el otro 50 %, experimentará una remisión completa de la diabetes en unas pocas semanas o meses (DN transitoria) que no precisará tratamiento; no obstante, es frecuente una recaida posterior de la diabetes, habitualmente, en la segunda década de la vida [2, 5 y 6].

Desde el punto de vista molecular, al menos 20 genes diferentes han sido implicados en el desarrollo de la DN [2] y, el rápido desarrollo en los últimos años de las técnicas de secuenciación masiva, sugiere que a no tardar, nuevos genes serán incorporados a la lista. Tanto la DN permanente como la transitoria, suelen presentarse de forma aislada, pero en ocasiones pueden asociar sintomatología extrapancreática que sugiera una anomalía genética concreta, como sería el caso, por ejemplo, de: microftalmia y malformaciones cerebrales (*PAX6*; 11p13) o hipotiroidismo congénito y glaucoma (*GLIS3*; 9p24.3-p23), entre otros [2].

Las bases moleculares de la DN transitoria son mejor conocidas que las de la forma permanente y la gran mayoría (≈ 70%) se deben a anomalías que afectan a un área sometida a impronta en 6q24 y que condicionan una sobre-expresión del gen *PLAGL1 por*: duplicación del alelo paterno, disomía uniparental paterna y metilación anormal del alelo materno [2,5,6]. Por el contrario, solo un 50-60 %

Tabla 1. Evolución de la HbA1C y de las necesidades diarias de insulina.

Evolución (años)	Debut	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HbA1C (%)	12	6,6	6,5	6,6	7,7	7,5	7,7	7,1	7,5	7,4	7,1	6,9	7,7
Insulina (UI/kg/día)	0,10	0,20	0,20	0,33	0,45	0,45	0,45	0,55	0,56	0,49	0,70	0,66	0,74

de las causas de DN permanente son conocidas. Las más frecuentes son las mutaciones activadoras en los genes *KCNJ11* o *ABCC8,* que codifican, respectivamente, las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio sensible a ATP (K_{ATP}) de la membrana celular de la célula ß. Estas mutaciones evitan la liberación de insulina en respuesta a la hiperglucemia y causan DN permanente y transitoria. Las mutaciones en *KCNJ11,* las más frecuentes, causan habitualmente DN permanente; por el contrario, las mutaciones en ABCC8 provocan con más frecuencia formas transitorias. En ambos casos, es frecuente que la deficiencia intraútero de insulina condicione un retraso de crecimiento intrauterino y, dado que el K_{ATP} se expresa también en las neuronas, que alrededor del 20 % de los pacientes presenten síntomas neurológicos de gravedad variable (síndrome DEND: ***D**evelopment delay, **E**pilepsy and **N**eonatal **D**iabetes*). Más del 90 de los pacientes con mutaciones en los genes del K_{ATP} son susceptibles de tratamiento con sulfonilureas, que, en comparación con el tratamiento insulínico, se ha asociado a un mejor control glicémico, menor riesgo hipoglucémico y, probablemente, mejor pronóstico neurológico [7, 8].

Las mutaciones en el gen de la proinsulina (*INS*) son la segunda causa en frecuencia de DN permanente aislada. Las mutaciones en *ISN* asociadas a las que afectan al K_{ATP}, representan, en conjunto, un 50-75 % de la DN permanente en ausencia de consanguinidad paterna [2]. Cuando esta está presente, la prevalencia de los distintos genes implicados parece cambiar substancialmente; de forma que, la causa conocida más frecuente de DN permanente serían las mutaciones en *EIF2AK3 (eukariotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3)* de herencia autosómica recesiva [2].

Las primeras mutaciones descritas en *ISN* asociadas a diabetes lo fueron en heterocigosis, con patrón de herencia autosómico dominante [4, 9]. La mayoría de estas mutaciones, de tipo *missense*, afectan a regiones críticas de la molécula de la preproinsulina, alterando su proteólisis y la conformación de la proinsulina, lo que determina su acumulación en el retículo endoplásmico, lo que predispone a la apoptosis de la célula ß. Estos pacientes muestran un peso al nacimiento en la parte baja de la normalidad, algo mejor que los pacientes con mutaciones en K_{ATP}, y su heterogeneidad clínica es mayor. La diabetes suele diagnosticarse más tardíamente que la debida a mutaciones en K_{ATP} y con cierta frecuencia por encima de lo 6 meses de edad. Incluso, hay algún caso de diagnóstico en la edad adulta, previamente catalogado como diabetes tipo MODY o DM tipo 2. La mayoría son mutaciones "de novo" y pueden presentarse en forma de cetoacidosis diabética. En estos casos, especialmente cuando el debut se produce por encima de los 6 meses de edad pueden ser fácilmente confundidas con DM tipo 1.

Más recientemente, en 2010, Garin et al [10], describieron mutaciones bialélicas, en homocigosis o heterocigosis compuesta (herencia autosómica recesiva), en el gen de *INS* responsables de DN permanente (75 %). Estas mutaciones provocan una disminución de la biosíntesis de insulina a través de diferentes mecanismos, incluyendo: deleciones en el gen de la insulina, anomalías transcripcionales o alteración en la estabilidad del ARNm. Clínicamente, los pacientes muestran, en comparación con las formas heterocigotas, un peso al nacimiento mucho menor (media de 1680 g frente a 2530 g) y una mayor precocidad en la edad de diagnóstico (media de 1 semana frente a 10 semanas). Tanto en las formas heterocigotas como homocigotas, el tratamiento con sulfonilureas es ineficaz y requieren tratamiento insulínico.

En el caso de nuestro paciente, la longitud y el peso al nacimiento fueron normales. La DM se diagnosticó tardíamente, a los 8 meses de edad, aunque una clínica sugerente estaba presente desde los 7 meses. La mutación que presenta en el gen *ISN* (R89C) es una mutación ya conocida y asociada a DN permanente, descrita en el trabajo original de Stoy *et al.* [4]. Estudios posteriores, demostraron cómo, en esta mutación, la proinsulina mutante es retenida en un retículo endoplásmico expandido y su secreción disminuida [11].

La forma de presentación clínica fue un síndrome de poliuria y polidipsia, sin cetosis ni acidosis metabólica. Es posible, también, que la glucosuria hubiera favorecido el desarrollo y mantenimiento de la candidiasis perianal, que, por otro lado, mejoró rápidamente con el tratamiento tópico y la desaparición de la glucosuria. El control metabólico del paciente a lo largo de estos años ha sido bueno (tabla 1), pese a que las transgresiones en la dieta han sido frecuentes, y con necesidades de insulina muy bajas, especialmente durante los primeros años de vida e incluso ahora, si consideramos que se encuentra en la media pubertad, cuando las necesidades de insulina serían fisiológicamente más altas. Todo ello sugiere, que el paciente ha mantenido y mantiene todavía una cierta capacidad de secreción de insulina.

En conclusión, en los pacientes diagnosticados de DM tipo 1, las mutaciones en el gen de *INS* son raras [3]; no obstante, su identificación puede verse facilitada por una selección adecuada de los casos: presentación clínica leve antes de los 12 meses de edad, con autoinmunidad antipancreática negativa y haplotipo HLA de bajo riesgo o protector [12, 13].

Bibliografía

1. Rubio-Cabeza O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77: 344.e1-344.e16

2. Rubio-Cabeza O, Ellard S. Diabetes Mellitus in Neonates and Infants: Genetic Heterogeneity, Clinical Approach to Diagnosis, and Therapeutic Options. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80: 137-46.

3. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008; 57: 1034-42.

4. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Nath Acad Sci USA*. 2007; 104: 15040-15044.

5. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus. *Endo Rev*. 2008. 29: 265-291.

6. Naylor RN, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabet Invest*. 2011; 2: 158-69.

7. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006; 355: 467–77.

8. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ: Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia*. 2006; 49: 2559–63.

9. Polak M, Dechaume A, Cavé H, Nimri R, Crosnier H, Vaxillaire M. Heterozygous Missense Mutations in the Insulin gene are linked to Permanent Diabetes appearing in the Neonatal Period or in Early-Infancy: a report from the French ND Study Group. *Diabetes*. 2008; 57: 1115-19.

10. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 3105-3110.

11. Park SY, Ye H, Steiner DF, Bell GI. Mutant proinsulin proteins associated with neonatal diabetes are retained in the endoplasmic reticulum and not efficiently secreted. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 391: 1449-54.

12. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT: Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009; 26: 1070–74.

13. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009: 10 (*Suppl.* 12): 33–42.

Deficiencia familiar aislada de hormona de crecimiento

Jesús Pozo Román[1], Gabriel Ángel Martos Moreno[1], Jesús Argente Oliver[2]

[1]Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
[2]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Introducción

La deficiencia familiar aislada de hormona de crecimiento (GH) puede ser causada por mutaciones en el gen de GH (*GH1*) o en otros genes implicados en la regulación de su secreción o en el desarrollo de la hipófisis, pero todavía una significativa proporción de estos casos son de base molecular desconocida [(1)].

Uno de los pasos fundamentales que regulan la expresión génica es la eliminación, por un proceso de "corte y empalme" (*splicing)*, de los intrones del ARNm primario (pre-ARNm). Este *splicing* es llevado a cabo por el llamado "complejo de corte y empalme" (*spliceosoma o* espliceosoma). El *spliceosoma* es una compleja máquina molecular, cuyo funcionamiento es solo parcialmente conocido, formada por: pequeños fragmentos de ARN nuclear (snRNA: *small nuclear RNA*), denominados: U1, U2, U4, U5, U6…; y por proteínas nucleares (snRNP: *small nuclear ribonucleoproteins*). Existen, al menos, dos tipos de *spliceosomas*, que procesan, a su vez, dos tipos de intrones*:* el *spliceosoma* mayor U2-dependiente, que procesa la mayoría de los intrones (intrones tipo U2); y el *spliceosoma* menor U12-dependiente, que procesa un pequeño subgrupo de intrones (intrones tipo U12; < 0,5 %), presentes solo en un 3% de los genes. Ambos tipos de intrones pueden estar presentes en un mismo gen [(2)].

El caso que presentamos corresponde a la primera descripción de una deficiencia familiar aislada de GH debida a una mutación bialélica del gen *RNPC3* [*RNA-binding region (RNP1, RRM) containing 3*] (3). Este gen codifica una proteína de 65 KDa que es un componente del *spliceosoma* menor U12-dependiente y que posee dos zonas de reconocimiento para el ARN (RRM1 y RRM2; *RNA recognition motif*), lo que sugiere que puede interaccionar con alguno de los snRNA del complejo menor.

Caso clínico

Tres hermanas, hijas de padres sanos, no consanguíneos, de talla normal (talla diana: 155,6±5 cm), de 6, 8 y 15 años de edad, respectivamente, consultaron por tallas bajas extremas de inicio postnatal (-4,98

a -6,66 SDS). Ninguna de ellas presentaba signos de desarrollo puberal (estadio I de Tanner). El resto de antecedentes familiares carecían de interés, salvo que había una hermana de 12 años, aparentemente no afecta, con talla normal (+0,25 SDS), y entre los personales destacar un desarrollo psicomotor normal en las tres hermanas. El fenotipo de las pacientes mostraba rasgos característicos de deficiencia de GH/IGF-I: frente abombada con raíz nasal ligeramente hundida, cara de querubín y distribución predominantemente troncular de la grasa corporal. El hábito era armónico, sin rasgos de displasia ósea, pero la edad ósea se encontraba retrasada entre 1,5 y 3,5 años, respecto a su edad cronológica (tabla 1).

Estudios complementarios

- Estudios hormonales. Se observó una completa ausencia de respuesta de GH tras el estímulo farmacológico con clonidina, con niveles indetectables de IGFBP-3 y mínimos de IGF-I y ALS (tabla 1). El resto de hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, prolactina) y periféricas (T4L, cortisol, estradiol) fueron normales. La paciente de 15,4 años, que no presentaba aparentes signos de desarrollo sexual, mostró una respuesta aumentada de LH y FSH tras la estimulación con LHRH (LH basal de 6,7 mUI/mL y pico de 35,3 mUI/mL; FSH basal de 30,3 mUI/mL y pico de 40,1 mUI/mL) con niveles séricos de estradiol prepuberales (7,4 pg/mL; VN: 10-400) y ecografía pélvica, también, de características prepuberales.
- RM craneal. La RM de las tres pacientes mostró una hipoplasia adenohipofisaria, sin otras alteraciones.
- Estudio de composición corporal (DEXA). Pese a que los índices

Tabla 1. Datos auxológicos, hormonales y de composición corporal de las tres pacientes con deficiencia familiar de GH y de su hermana sana

Datos al diagnóstico	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Hermana sana
Edad cronológica	6 años	8 años	15,4 años	11,6 años
Edad ósea (Greulich&Pyle)	3,5 años	6,5 años	12 años	10,5 años
Talla	84,1 cm (-6,66 SDS)	100,2 cm (-4,98 SDS)	125,4 cm (-5,90 SDS)	147,5 cm (+0,25 SDS)
IMC	13,7 kg/m^2 (-1,5 SDS)	17,2 kg/m^2 (+0,16 SDS)	23 kg/m^2 (+.0,9 SDS)	16,6 kg/m^2 (-0,70 SDS)
Grasa corporal total	3.307 g (36 %, +2,1 SDS)	6.286 g (39 %, +2,6 SDS)	15.248 g (44 %, +2,9 SDS)	6.764 g (19,6 %, -0,9 SDS)
DMO (L1-L4)	0,397 g/cm^2 (-2,2 SDS)	0,478 g/cm^2 (-1,3 SDS)	0,644 g/cm^2 (-3,7 SDS)	0,644 g/cm^2 (-0,7 SDS)
GH tras estímulo	Indetectable	Indetectable	Indetectable	-----
IGF-I ng/ml	21 (45-262)	18 (52-286)	42 (237-996)	495 (82-423)
IGFBP-3 (µg/ml)	Indetectable	Indetectable	0,8 (3,1-9)	5,8 (2,7-9,5)
ALS (µU/ml)	75 (1.066-2.396)	121 (1.066-2.396)	180 (1.066-2.396)	-----
Pubertad	Tanner I	Tanner I	Tanner I	Tanner III

de masa corporal [IMC = Peso(kg)/ Talla^2(cm)] de las tres pacientes eran normales (-1,5 a +0,9 SDS), el estudio con DEXA mostró un elevado porcentaje de grasa corporal (+2,09 a +2,89 SDS), con escaso componente muscular y disminución de la densidad mineral ósea (DMO) lumbar (z-score: -1,3 a -3,7 SDS).

- Estudios moleculares:
  - Los estudios mutacionales y de segregación descartaron la afectación de todos los genes clásicos implicados en la deficiencia de GH: *GH1, GHRH, GHRHR, POU1F1* y *PROP1*.
  - El estudio del exoma completo de una de las probandos reveló una mutación *missense* (c.1320C>A; p.P474T) y otra *nonsense* (c.1504C> T; p.R502X) en el gen *RNPC3*. La secuenciación Saenger validó que las tres hermanas afectas tenían una heterocigosis compuesta para ambas mutaciones; mientras que, el padre era un portador heterocigoto de la mutación p.R502X y la madre y la hermana no afecta portadoras heterocigotas de la mutación p.P474T.

El gen *RNPC3* codifica la proteína de 65kDa del *spliceosoma* menor, que es esencial para la formación e integridad del complejo U11/U12 di-snRNP, que interviene en el reconocimiento de los intrones de tipo U12. La secuenciación de los transcritos de ARNm de *RNPC3* por RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) demostró que los alelos mutados se expresaban en un ratio 2:1 (materno:paterno), probablemente debido al llamado "mecanismo de degradación del ARNm mediado por mutación terminadora", más conocido por sus siglas en ingles: NMD (*Nonsense Mediated Decay*). Este es un mecanismo celular de vigilancia del ARNm para detectar mutaciones que generan nuevos codones de paro y evitar así la expresión de proteínas truncadas o erróneas. Las dos mutaciones descritas están localizadas en la 2ª zona de reconocimiento del ARN (RRM2). Debido al alto grado de conservación filogenética de los residuos afectados por estas mutaciones y su posición dentro o próxima al extremo C-terminal de RRM2, se predice que ambas mutaciones tendrían efectos deletéreos sobre la función de *RNPC3*, alterando la unión a U12 snRNA, lo que podría afectar a la estabilidad del complejo U11/U12 di-snRNP.

Estudios posteriores demostraron una reducción significativa de los niveles de la proteína de 65 kDa en los pacientes deficitarios y que, como era esperable, estas mutaciones determinan una reducción de la estabilidad del complejo U11/U12 di-snRNP, con disminución significativa de sus niveles celulares.

Para evaluar el efecto de la desestabilización observada en el complejo U11/U12 di-snRNP sobre el *splicing* de los intrones de tipo U12, se analizó la secuencia de ARNm de genes con intrones de tipo U12, en células de pacientes y controles, así como la eficiencia del *splicing* mediante RT-PCR. Ambos tipos de estudios demostraron un mayor procesamiento anormal de los intrones de tipo U12 en los pacientes deficitarios de GH, con niveles de retención intrónica (ausencia de *splicing*) o de *splicing* aberrante que oscilaron de < 5 % a un 30 % del ARNm en los distintos genes estudiados.

Se analizaron, por último, en los pacientes deficitarios de GH, el subgrupo de genes con procesamiento aberrante de los intrones de tipo U12 con funciones relevantes conocidas en el desarrollo de la hipófisis y, por tanto, candidatos a ser responsables del fenotipo de los pacientes. Tres genes relacionados fueron encontrados: *SPCS2,*

SPCS3 y *ARPC5L*. *SPCS2* codifica una proteína que interviene en el procesamiento de preprohormonas, incluyendo el procesamiento de preprogrelina a progrelina [4]; en los pacientes, se observó que alrededor del 30 % de los tránscritos eran anómalos. También, se observó un incremento en la retención intrónica y de tránscritos alternativos en la expresión del gen *SPCS3,* que codifica otra subunidad del complejo del que forma parte la *SPCS2*. Por último, se observó, también, la formación de un tránscrito alternativo (deleción de 27 aminoácidos) del gen *ARPC5L* [5]. La proteína resultante de la expresión normal de este gen interviene en la polimerización de la actina y se expresa durante el periodo embrionario en la pituitaria anterior.

Evolución

Tras un año de tratamiento sustitutivo, con excelente respuesta (velocidad de crecimiento de +9,3 a +31 DE), se observó una drástica reducción del contenido graso e incremento de la masa muscular y de la DMO lumbar. Los niveles séricos de ALS, IGF-I e IGFBP-3 aumentaron tras un mes de tratamiento. No se observaron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Discusión

El hipocrecimiento armónico debido a deficiencia de GH es un cuadro clínico y auxológico bien caracterizado. Se especula que entre un 5 y un 30 % de los déficits de GH podrían tener una base genética [6]. Sin embargo, solo un pequeño número de pacientes muestra anomalías en los genes de la GH (*GH1*) o del receptor del GHRH (*GHRHR*), asociadas a deficiencia aislada de GH, o en genes implicados en el desarrollo de la hipófisis, tales como *POUF1, PROP1, LHX3* o *LHX4*, responsables de deficiencias hipofisarias combinadas, lo que demuestra que las bases moleculares responsables de la deficiencia de GH en muchos de estos pacientes permanecen desconocidas.

Nosotros presentamos aquí una familia con cuatro hijas, tres de ellas con deficiencia severa y aislada de GH asociada a hipoplasia hipofisaria. Estas anomalías serían debidas a una mutación bialélica, en heterocigosis compuesta, en el gen *RNPC3.* Este gen codifica una proteína de 65 KDa que es un componente del *spliceosoma* menor U12-dependiente. En estas pacientes, la alteración génica determinaría una anomalía en la formación del *spliceosoma* menor, que condicionaría una alteración parcial del *splicing* en genes portadores de intrones de tipo U12, con formación de tránscritos anómalos, que afectaría potencialmente a múltiples genes en las células de estos pacientes, incluyendo algunos implicados en el desarrollo o funcionamiento de la hipófisis anterior.

Ésta es la primera vez en la que una mutación en un gen que codifica para una proteína que forma parte del *spliceosoma* menor ha sido implicada en una deficiencia de GH. No obstante, es el segundo ejemplo de enfermedad asociada a mutaciones en algún componente del *spliceosoma* menor. Mutaciones en el U4atac snRNA son responsables del enanismo microcefálico osteodisplásico primordial (MOPD) tipo I o síndrome de Taybi-Linder, una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hipocrecimiento de inicio prenatal, displasia facial y malformaciones cerebrales y óseas con inexplicable muerte postnatal temprana [7]. El fenotipo de los pacientes con mutaciones en *RNPC3* es mucho menos grave y el hipocrecimiento, aunque severo, de inicio postnatal. Los niveles celulares de U4atac snRNA fueron elevados en nuestros pacientes, sugiriendo un posible mecanismo compensador que podría reducir el efecto negativo de las mutaciones.

Dada la ubicuidad del *spliceosoma* menor en todas las células del organismo, las diferencias entre nuestros pacientes y los pacientes con MOPD de tipo I, particularmente en lo que se refiere a la especificidad tisular, serían debidas probablemente a una menor gravedad del defecto de *splicing*, con un nivel relativamente bajo de tránscritos aberrantes de los genes que contienen intrones de tipo U12. Es probable que defectos moderados en el *splicing* sean tolerados en la mayoría de los tejidos, pero no en la hipófisis en desarrollo o específicamente en las células somatotropas. Efectos específicos para determinados tejidos se han observado, también, en otras enfermedades relacionadas con el *splicing*. La atrofia muscular espinal y algunas formas de retinitis pigmentaria muestran fenotipos tejido-específicos con mutaciones que afectan a ambos *spliceosomas* y al procesamiento de numerosos tránscritos en todos los tipos celulares [8, 9].

En resumen, nuestros hallazgos ponen de manifiesto una nueva base molecular responsable de deficiencia aislada de GH y demuestran un papel crucial del *spliceosoma* menor en el procesamiento de genes implicados en la síntesis de GH y en el desarrollo hipofisario.

Bibliografía

1. Pfäffle R, Kiess W, Klammt J. From GHRH to IGF-1 and downstream: clinical phenotypes and biological mechanisms. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; 9 (Suppl 1): 529-34.

2. Turunen JJ, Niemelä EH, Verma B, Frilander MJ. The significant other: splicing by the minor spliceosome. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2013; 4: 61-76

3. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, Oghabian A, Chowen JA, Frilander MJ, Pérez-Jurado LA. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med*. 2014; 6: 299-306.

4. Yin X, Li Y, Xu G, An W, Zhing W. Ghrelin fluctuation, what determines its production? *Acta Biochim Biophys Sin (Sanghai*). 2009; 41: 188-97.

5. Ma Y, Qi X, Du J, Song S, Feng D, Qi J, Zhu Z, Zhang X, Xiao H, Han Z, et al. Identification of candidate genes for human pituitary development by EST analysis. *BMC Genomics*. 2009; 10: 109.

6. Campos A, Argente J. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona de crecimiento. *An Pediatr Contin*. 2004; 2: 31-5.

7. He H, Liyanarachchi S, Akagi K, Nagy R, Li J, Dietrich RC, Li W, Sebastian N, Wen B, Xin B, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science*. 2011; 332: 238-40.

8. Boulisfane N, Choleza M, Rage F, Soret J, Bordonn!e R. Impaired minor tri-snRNP assembly generates differential splicing defects of U12-type introns in lymphoblasts derived from a type I SMA patient. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 641-48.

9. Linder B, Dill H, Hirmer A, Brocher J, Lee GP, Mathavan S, Bolz HJ, Winkler C, Laggerbauer B, Fischer U. Systemic splicing factor deficiency causes tissue-specific defects: a zebrafish model for retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 368-77.

Hipogonadismo hipogonadotropo en un lactante

Julio Guerrero-Fernández, Francisco Javier Rodríguez Contreras.
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid

Resumen

El hipogonadismo hipogonadotropo de diagnóstico precoz en el varón constituye una entidad infla-diagnosticada que exige de un alto índice de sospecha ante la presencia de determinados signos clínicos, y de la determinación de hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal durante el periodo de minipubertad. Presentamos el caso de un varón de 5 meses de edad con criptorquidia bilateral, en el que fue posible el diagnóstico de síndrome de Kallmann formando parte de un síndrome de deleción de genes contiguos. Se comentan algunas particularidades del paciente que lo convierten en un caso único.

Caso clínico

Varón de 5 meses de edad que remiten por retraso pondero-estatural y antecedente de retraso de crecimiento intrauterino.

Antecedentes personales

Embarazo: se detecta arterial umbilical única y agenesia renal derecha a las 20 semanas de edad gestacional y escaso crecimiento en el tercer trimestre.

Parto por cesárea a las 36+5 semanas con peso en -2,8 DE (1965gr), longitud en -3,5 DE (41,5cm) y perímetro cefálico en -0,12 DE (33cm).

Periodo neonatal: al nacimiento se constata hipotonía axial y succión débil que obliga a terapia enteral con sonda que se puede retirar a la semana de vida. Se objetivan, durante dicho periodo, algunas hipoglucemias que cesan a la par que mejoran los problemas previamente mencionados.

La evolución pondero-estatural posterior se muestra en la Fig. 1.

Antecedentes familiares

Madre de 38 años, sana. G1/A0/V1. Menarquia a los 13-14 años. Talla en +0,15 DE (165 cm).
Padre de 39 años, sano. Desarrollo puberal normal. Talla en -0,23 DE (176 cm).
Resto de antecedentes familiares sin interés.

Exploración física

Con 5 meses de edad el peso es de 4.090 g (p<1; -3,36 DE) y la longitud de 61 cm

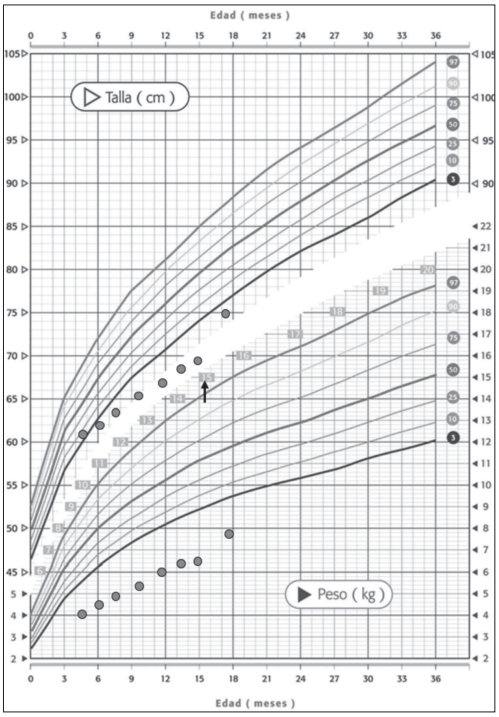


Figura 1. Evolución antropométrica.

(p5; -1,72 DE). Presenta una facies peculiar consistente en cara triangular con leve hipoplasia mediofacial, paladar ojival, ojos prominentes y plagiocefalia occipital. Se detecta una criptorquidia bilateral con escroto hipoplásico y un pene de 2,5 cm (-2 DE). Persiste una sutil hipotonía axial que los padres refieren haber mejorado sustancialmente desde el nacimiento, y se detecta unos llamativos movimientos en espejo, tanto de miembros superiores como inferiores, que se logran reproducir indistintamente en cada miembro superior cuando se le hace coger un objeto (Fig. 2).

Exploraciones complementarias

Para la escasa ganancia pondero-estatural:

- Sistemático de S/O: normal.
- IGF1: <25 ng/mL (p<3) e IGFBP3: 1,45 µg/mL (p20)
- TSH: 1,89 µUI/mL (VN: 0,89-1,6) y T4 libre: 0,94 ng/dL (VN: 0,9-5,6)

Para la criptorquidia bilateral y el pene de tamaño límite (-2DE):

- FSH: <0,3 mUI/mL, LH: <0,07 mUI/mL y testosterona: <0,1 ng/mL
- Ecografía inguino-escrotal: testes en parte alta de canal inguinal.
- Test corto de β-hCG: testosterona basal de <0,1 ng/dL, a las 72 horas 1,64 ng/mL (respuesta normal).
- Hormona anti-Mülleriana: 23 ng/mL (VN: 51,55 ±30,35)
- Cariotipo: 46XY, masculino normal.

Para el conjunto facies peculiar – hipotonía – sincinesia:

- Array-CGH (Fig. 3): deleción en Xp22.31 de 1,65 Mb de longitud, incluyendo 7 genes contiguos: KAL1, MIR651, VCX2, VCX3, FAM9A, FAM9B, TBL1X.

La presunción diagnóstica inicial de hipogonadismo mediante la clínica, su confir-

Figura 2. Sincinesia contralateral de imitación. Obsérvese como la mano izquierda (no dominante) realiza los mismos movimientos que la mano que coge el objeto (mano dominante).

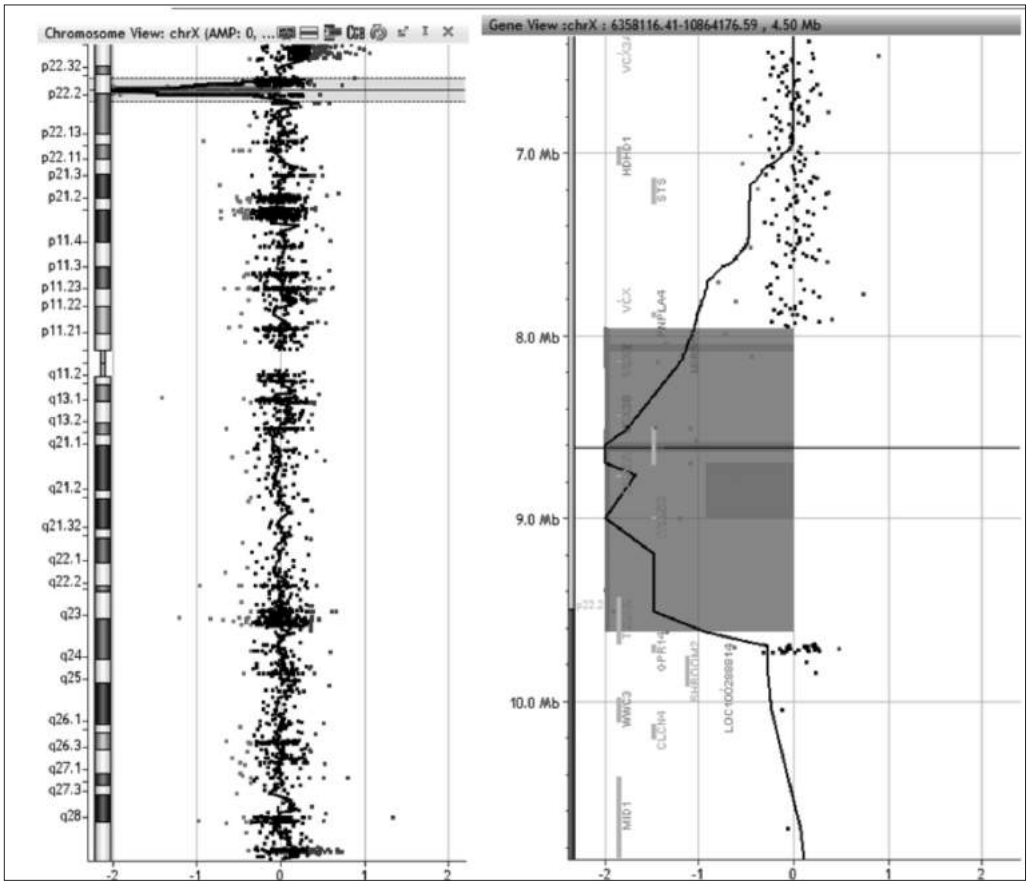


Figura 3. Array-CGH. Deleción en Xp22.31 de 1,65 Mb de longitud, que incluye 7 genes contiguos: KAL1, MIR651, VCX2, VCX3, FAM9A, FAM9B, TBL1X.

mación del carácter hipogonadotropo a través de la analítica hormonal (FSH, LH y testosterona bajos en periodo de minipubertad y test corto de β-hCGnormal) junto con el hallazgo encontrado en el array-CGH permitieron el diagnóstico final de síndrome de Kallmann dentro de un síndrome de deleción de genes contiguos.

A continuación, se procedió a un estudio de imagen con RM cerebral centrada en hipófisis y bulbos olfatorios (Fig. 4), a una ecografía renal (agenesia renal derecha) y a unos potenciales auditivos (normales), completándose con estos hallazgos parte del espectro de síndrome de Kallmann.

Con el hallazgo inesperado de hipoplasia hipofisaria se acaba objetivando, en el seguimiento evolutivo, un hipotiroidismo central que precisa de terapia sustitutiva, y un déficit de GH (IGF1 persistente <25 ng/mL; GH de 1,1 ng/mL con hipoglucemia espontánea de 37 mg/dl) que responde llamativamente a GHr (Fig. 1).

Discusión

El síndrome de Kallmann (SK) presentado requiere el análisis de varios puntos que lo

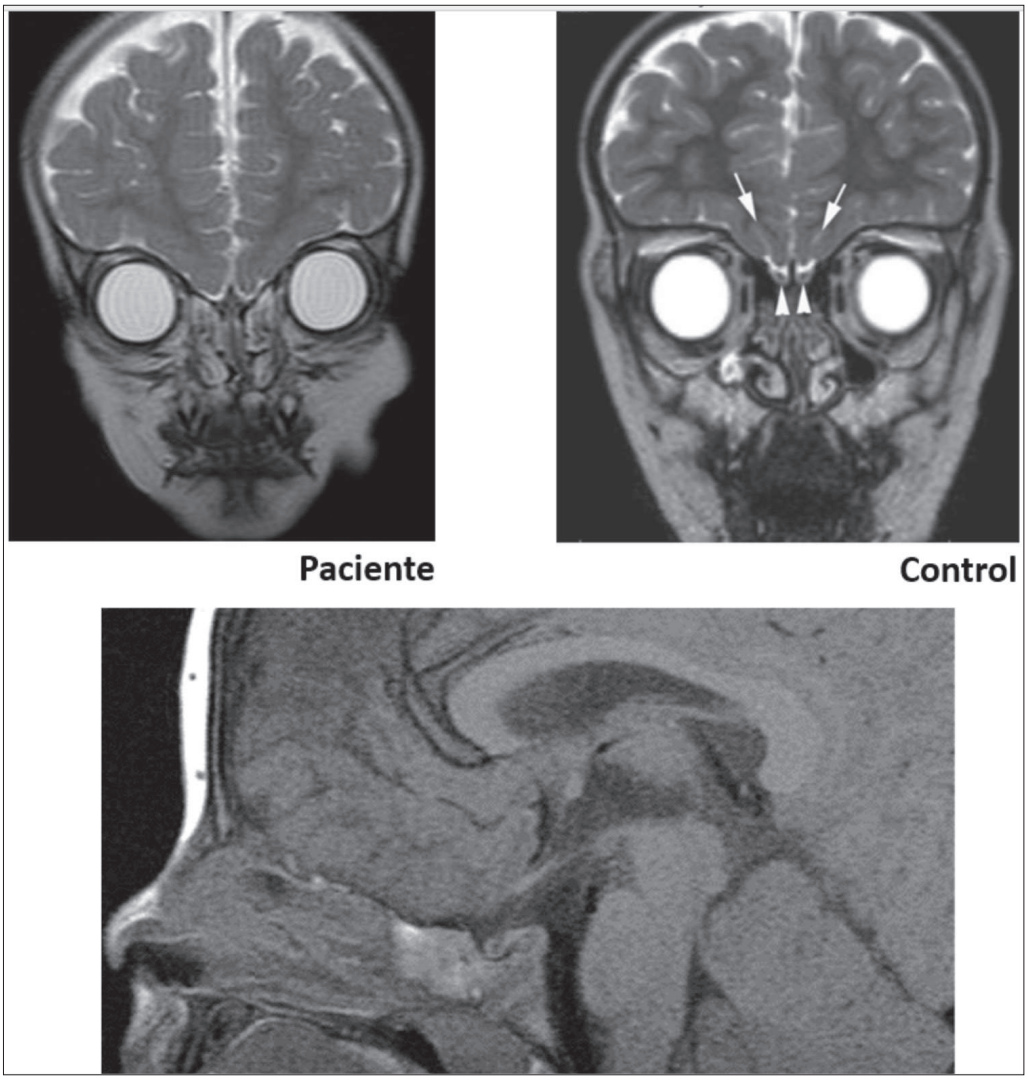


Figura 4. Resonancia magnética cerebral centrada en hipófisis y bulbos olfatorios.

convierten en un caso de interés particular. El SK viene definido por la asociación de hipogonadismo hipogonadotropo (Hh) y anosmia/hiposmia, un binomio que pocas veces permite una sospecha diagnóstica precoz. En nuestro caso, la presencia criptorquidia bilateral y el análisis hormonal durante el periodo de minipubertad han logrado un diagnóstico precoz de Hh. Creemos debían haberse puesto en marcha, antes de proceder a un estudio molecular dirigido, la realización de otras pruebas complementarias en busca de otros hallazgos presentes en el espectro SK, por ejemplo, anomalías renales y ausencia de bulbos olfatorios. Otros signos/síntomas de SK y su correspondencia genotípica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Signos y síntomas del SK.

Hipogonadismo hipogonadotropo	Suele manifestarse habitualmente como retraso o ausencia de pubertad. Neonatos/lactantes de fenotipo varón pueden presentar criptorquidia (uni o bilateral en el 15-75%) y/o micropene (65% de SK) junto con niveles de FSH, LH y testosterona bajas en el periodo de la minipubertad (10 días a 6 meses de vida).
Anosmia/hiposmia	Signo necesario para el diagnóstico de SK pero no objetivable en niños pequeños y no siempre referido en la anamnesis por ser un dato que puede pasar desapercibido toda la vida. No todos los casos confirmados molecularmente de SK presentan hipogonadismo, hecho que suele responder a mutaciones de FGFR1. Exige la realización de una resonancia magnética centrada en bulbos olfatorios para demostrar su ausencia o hipoplasia.
Sincinesia contralateral de imitación	También denominados movimientos en espejo, esto es, movimientos asociados que se realizan de forma involuntaria por un grupo muscular de una parte del cuerpo, especialmente una extremidad, como respuesta a un movimiento intencionado en el correspondiente grupo muscular o extremidad contralateral.
Anomalías renales	Agenesia o hipoplasia unilateral (fundamentalmente derecha), riñón en herradura, malrotación renal y reflujo vésico-ureteral. De momento, solo la mutación KAL1 explica estas anomalías (85%).
Fisura labial o palatina (10-20%) con o sin agenesia dentaria	Solo se han encontrado en las mutaciones de FGFR1, FGF8, CHD7 y IL17RD
Pérdida auditiva (25-40%)	Pérdida auditiva (25-40%), tanto de origen neurosensorial como de conducción y unilateral o, menos frecuentemente, bilateral. Dichas alteraciones se han encontrado en mutaciones de KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, CHD7 y SOX10
Otras anomalías	Otras anomalías menos frecuentes son: clinodactilia, camptodactilia, hiperlaxitud de los dedos, anomalías óculo-motoras (ptosis y nistagmus), defectos cardiacos y arritmias y alteraciones dentales.

Los movimientos en espejo de la figura 2, denominados sincinesias contralaterales de imitación, representan un dato precoz, muy llamativo y característico de algunos SK pero infradiagnosticado por ser poco conocido. Es preciso decir, sin embargo, que tales movimientos representan una variante de la normalidad en algunos lactantes, fruto de una inmadurez del sistema nervioso central en el que todavía no tiene lugar la inhibición transcallosal de los estímulos motores de un lado del cuerpo. Estas variantes son consideradas fisiológicas cuando desaparecen definitivamente con la edad y, en comparación con las de nuestro paciente, son muy sutiles. Estos llamativos y permanentes movimientos en espejo han sido descritos en pacientes con mutaciones en KAL1 (80-85%) y, menos frecuentemente, en FGFR1, PROK2 y PROKR2.

El estudio genético de este síndrome ha avanzado enormemente en los últimos 20 años, habiéndose encontrado más de 25

Tabla 2. Genes más frecuentemente involucrados en el hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann).

Gen	Locus, (OMIM) y herencia	Frecuencia	Características clínicas
KAL1	Xp22.31 (MIM 300836) Herencia ligada al X dominante	Su mutación inactivante explica el 10% de los SK (30% de los SK con genética positiva). Esporádico en más de la mitad de los casos.	El fenotipo asociado suele ser severo, presentado una alta incidencia de micropene, criptorquidia y testes pequeños.
FGFR1 (KAL2)	8p11.23-p11.22 (MIM 136350) Herencia autosómica dominante	Su mutación inactivante explica el 10-17% de todos los Síndromes de Kallman.	Algunos casos presentan anosmia pero no hipogonadismo, y a la inversa; un caso homocigoto asociaba agenesia del cuerpo calloso con hipoacusia y fusión de 4º y 5º metacarpiano.
PROK2 (KAL 3)	3p21.1 (MIM 607002) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Espectro de hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia y otras alteraciones no bien definido.
PROKR2 (KAL 4)	20p12.3 (MIM 607123) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Espectro de hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia y otras alteraciones no bien definido.
FGF8	10q24.32 (MIM 600483) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Presentan amplio espectro de desarrollo puberal que va desde la ausencia parcial a la completa. Asocia anosmia y una gran variedad de alteraciones esqueléticas (paladar ojival, labio leporino, paladar hendido, osteoporosis severa, camptodactilia e hiperlaxitud de los dedos) y una expresividad variable dentro de los miembros de la misma familia con la misma mutación.
CHD7	8q12.1-q12.2 (MIM 608892)	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Su mutación se ha implicado en la génesis del síndrome de CHARGE, si bien, algunos casos presentan anosmia e hipogonadismo hipogonadotropo (formas dominantes). Además suelen presentar coloboma, orejas dismórficas, pérdida de audición, retraso de crecimiento y desarrollo y defectos cardiológicos.

NELF o NSMF	9q34.3 (MIM614838) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Espectro de hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia y otras alteraciones no bien definido.
SEMA3A	7q21.11 (MIM 603961) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK (¿<5%?)	Espectro de hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia y otras alteraciones no bien definido.
HS6ST1	2q21 (MIM 604846)	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Amplio espectro de desarrollo puberal, con gran variabilidad intrafamiliar.
WDR11	10q26.12 (MIM 606417) Herencia autosómica dominante	Se desconoce su incidencia exacta en el SK	Espectro de hipogonadismo hipogonadotropo con anosmia y otras alteraciones no bien definido.
SOX10	22q13.1 (MIM 602229) Herencia autosómica dominante		SK asociado a hipoacusia
IL17RD:	3p14.3 (MIM 606807)		Hipogonadismo hipogonatropo asociado a anosmia y a anomalías de la dentición. Presentan amplio espectro de desarrollo puberal
FEZF1	7q31.32 (MIM 613301)		Presentaban pubertad retrasada asociada a anosmia y en RM cerebral realizada se observó aplasia de los bulbos olfatorios.

genes relaciones con el mismo (tabla 2), si bien, todavía solo un 50% de los casos de SK presenta anomalías en uno de estos genes. En nuestro caso fueron otros hallazgos como la sincinesia y la facies peculiar la que determinaron la realización precoz de una técnica molecular en busca de pérdidas o ganancias de material genético, como prueba de elección ante cuadros dismórficos que asocien anomalías de índole neurológica. La hibridación genómica comparada o CGH (de sus siglas en inglés Comparative Genomic Hybridization), con su variante array, es una técnica citogenética mediante la cual es posible identificar y analizar alteraciones genéticas de este tipo (ganancias o pérdidas) en una muestra de DNA en comparación con una muestra de referencia. La finalidad de esta técnica es la comparación de DNA genómico de dos muestras en condiciones distintas (una es el control y otra el caso), sin necesidad de pasar por un cultivo celular previo al análisis. Por tanto, el array-CGH permite la exploración de los 46 cromosomas en un solo ensayo experimental, para el estudio de posibles duplicaciones o deleciones, incluso a escala microscópica, lo que además permite la identificación de genes o regiones cromosómicas responsables de un fenotipo determinado. Nuestro caso demostró, con sorpresa, una deleción de 1,65 Mb de longitud que incluía 7 genes contiguos (figura 3): KAL1, MIR651, VCX2, VCX3, FAM9A, FAM9B, TBL1X. Fue en este momento cuando se pudo concluir que casi todos los signos encontrados en nuestro paciente se correspondían con una haploinsuficiencia del gen KAL1, esto es, con un SK.

Con el diagnóstico molecular de síndrome de deleción de genes contiguos de espectro Kallmann todavía no ha sido posible explicar el déficit combinado de hormonas hipofisarias (déficit de GH y TSH) que presenta nuestro paciente. Otro hallazgo asociado a la deleción contigua de VCX2 y VCX3 podría explicar la hipotonía y cierto retraso de la adquisición de ciertos hitos motores. Para el resto de los genes delecionados no se han encontrado descripciones fenotípicas concretas, por lo que nos preguntamos si a este nivel génico, o a otros no analizados, se encuentra la causa de este déficit combinado.

La terapia del hipogonadismo hipogonadotropo en esta época de la vida tiene por objeto incrementar la potencialidad del tamaño peneano si existiera micropene,y mejorar la fertilidad futura. La testosterona en forma de enantato a dosis de 25 mg/mes IM durante 3 meses, y preferentemente dentro del primer año de la vida constituye la terapia más usada para mejorar el micropene, si bien, no induce incremento testicular ni espermatogénesis. Es tal caso, se propugna el uso de gonadotropinas (HCG ±rFSH) durante el periodo de minipubertad (primeros 6 meses). En nuestro caso no se valoró el uso de testosterona ni gonadotropinas dado que el tamaño peneano mejoró con el test de β-hCG y ya que se encontraba fuera del periodo idóneo propugnado para las gonadotropinas.

A modo de conclusión, podemos decir que el diagnóstico de SK es esencialmente clínico y exige del binomio hipogonadismo hipogonadotropo - anosmia/hiposmia, si bien, dado que su confirmación mediante el estudio molecular solo permitirá encontrar al locus responsable en el 50% de los casos, se exige la realización de otras pruebas complementarias en busca de las referidas y posibles alteraciones asociadas de la tabla 1. Por otro lado, no pudiendo constatarse en edades precoces la anosmia, este diagnóstico debe estar también presente ante datos clínicos como la criptorquidia bilateral y el micropene, y realizarse un estudio hormonal del eje hipófiso-gonadal durante el periodo de minipubertad (primeros 6 meses de edad). En ambos casos, el estudio molecular debe seguir un orden lógico según lo anteriormente expuesto (tablas 1 y 2), sin olvidar que pueden ser necesarias técnicas moleculares distintas en busca de mutaciones puntuales, por un lado, y ganancias o pérdidas de material genético, por otro.

Bibliografía

1. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5): 3122-7.

2. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to anearly diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J MedGenet A*. 2010; 152A (11):2796-801.

3. Ros P, Lacámara N. Tratamiento del retraso puberal. En: Yturriaga R, Argente J, Garagorri JM. V Symposium nacional de Endocrinología pediátrica. Salermo: *Momento Médico*; 2015. p. 33-51.

4. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmentaldelay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17(3): 182-92.

5. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensos Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(9): 547-64.

Mutación RET 634 con microcarcinoma *in situ* en un niño de 5 años. Una llamada de atención

Julio Guerrero-Fernández, Francisco Javier Rodríguez Contreras

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid

Resumen

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) está constituida clásicamente por tumores endocrinos (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma suprarrenal e hiperplasia/adenoma de paratiroides) asociados a otras manifestaciones no endocrinológicas. Presentamos el caso de un varón de 5 años, portador de una mutación en el gen RET p.634, que es diagnosticado de microcarcinoma medular de tiroides. Se comentan las novedades relativas al seguimiento y actitud terapéutica de estos pacientes en la actualidad.

Caso clínico

Varón de 5 años de edad que remiten para valoración de tiroidectomía por ser portador de mutación p.C634F.

Antecedentes personales
Sin interés.

Antecedentes familiares
Madre de 28 años, caso índice de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) diagnosticado hacía un año a raíz de la presencia de un nódulo tiroideo compatible con carcinoma medular de tiroides (CMT). Posteriormente, durante el estudio de extensión, se detecta un feocromocitoma (FEO) que es intervenido 6 meses después. Presentaba, además, una lesión cutánea desde hacía varios años, más pruriginosa que objetivable a simple vista, y que finalmente ha sido diagnosticada de liquen amiloideo (Fig. 1).

Padre intervenido de un tumor testicular hace 6 años. Resto sin interés.

Resto de antecedentes familiares de rama materna con MEN2A (Fig. 2), diagnosticados a raíz del caso índice, en la abuela materna (liquen amiloideo y FEO), tío materno (FEO), 2 tías maternas (una con CMT, FEO, liquen amiloide e hiperaratiroidismo - HPTH, y la otra fallecida con 22 años por crisis hipertensiva que suponemos fue secundaria a un FEO) y 2 primos con CMT (uno a raíz de un nódulo de 3x1 mm en itsmo y calcitonina de 13 pg/mL [VN <9], y el otro con varios focos de microcarcinoma *in situ*).

Exploración física
Sin datos reseñables. No se palpan nódulos; tampoco hay lesiones cutáneas pruriginosas ni de ningún otro tipo.

Figura 1. Liquen amiloide en la madre del paciente. Lesión ligeramente liquenificada.

Realizado el estudio molecular, mediante PCR y secuenciación, se confirma el estado portador de la mutación en el exón 11 del gen RET (RE *arranged during Transfection protoncogene*) procedente de la madre: c.1900T>A →p.C634F; MEN2A), y se programa una tiroidectomía total tras el siguiente estudio analítico y de imagen:

- *Eje hipófiso-tiroideo* normal con marcadores tumorales de CMT:
  - Calcitonina: 10 pg/mL (VN según nuestro laboratorio < 9)
  - CEA (antígeno carcinoembrionario): <0,5 ng/mL.
- Metabolismo fosfocálcico con PTHi: CaT 9,3 mg/dL, P 4,5 mg/dL, PTHi 35 pg/mL (VN 10-55).
- Metanefrinas y normetanefrinas libres en plasma: normales.
- *Ecografía tiroidea*: tiroides de tamaño y ecogenicidad normales. Ausencia de lesiones nodulares y adenopatías.

Realizada la tiroidectomía total sin complicaciones, se inicia terapia sustitutiva con levotiroxina y se obtiene el resultado anatomopatológico del tejido tiroideo: "Microcarcinoma medular de tiroides en lóbulo izquierdo de 0.75 mm, Hiperplasia de células C neoplásica en tercio superior/medio de ambos lóbulos tiroideos. Ganglio linfático peritiroideo sin evidencia de malignidad".

Un control de calcitonina a los 6 meses de la tiroidectomía total muestra niveles indetectables. Pendiente, actualmente, de seguimiento para el resto de las manifestaciones de MEN2A.

Discusión

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) está constituida clásicamente por tumores endocrinos (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma suprarrenal e hiperplasia/adenoma de paratiroides)

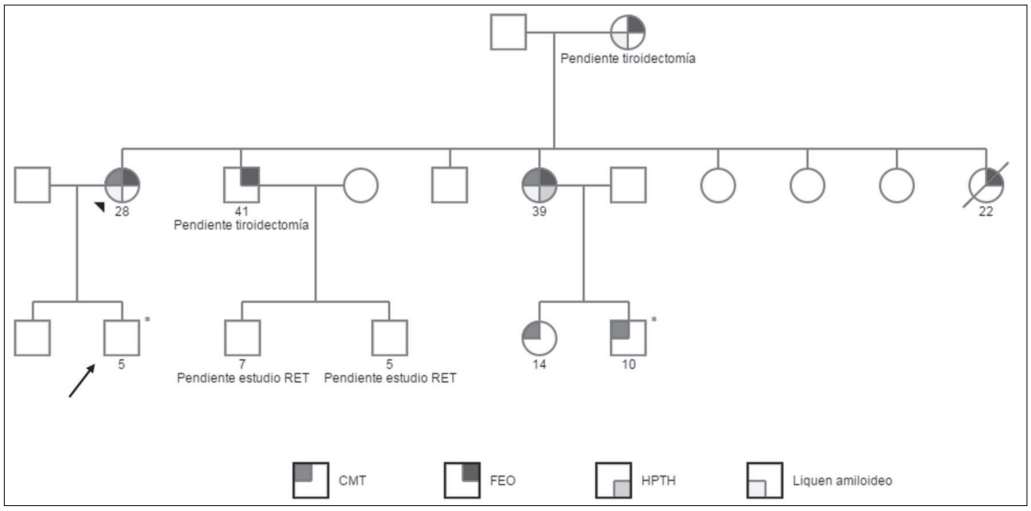


Figura 2. Árbol genealógico en rama materna.

asociados a manifestaciones no endocrinológicas (hábito pseudomarfanoide, ganglioneuromatosis mucosa, enfermedad de Hirschsprung, liquen amiloideo cutáneo, etc.). Su sospecha clínica en el niño debe estar presente ante el diagnóstico de un CMT, un FEO, un liquen amiloideo cutáneo, una enfermedad de Hirschsprung y, como en nuestro caso, ante un niño aparentemente sano con antecedentes familiares de primer grado con una mutación del gen RET (RE *arranged duringTransfection protoncogene*, 10q11.2) o alguno de los diagnósticos anteriores. Éstas y otras manifestaciones del MEN2 se conocen bien (tabla 1) y, aunque nuestro paciente constituye un caso más de MEN2A sin nuevas aportaciones en este sentido, merecen hacerse algunos comentarios:

- La alta sensibilidad (98%) y especificidad (≈100%) del estudio molecular del gen RET ha postergado el uso de la calcitonina como método diagnóstico de CMT y, por tanto, de portador MEN 2. Esto ha permitido una mejora sustancial del pronóstico de CMT en estos pacientes (20% vs 5% en la actualidad) pero exige un cumplimiento exhaustivo de los tiempos de tiroidectomía total según el nivel de riesgo (tabla 2). Nuestro paciente, perteneciendo al grupo de alto riesgo de MEN2 (tabla 3), llegó a nuestras manos a una edad límite, siendo el resultado anatomopatológico una llamada de advertencia que pone en duda este límite, como así proponen algunos autores.
- Aunque, como se acaba de mencionar, el uso de la calcitonina ha quedado relegada al seguimiento de la postiroidectomía, la guía de la ATA para el CMT de este año 2015 le ha dado una mayor relevancia en el seguimiento prequirúrgico de los portadores del gen RET de alto y moderado riesgo (tabla 3); es más, advierte de la necesidad de técnicas de medición de calcitonina altamente sensibles y específicas, y recalca que cada centro debe familiarizarse con los niveles de referencia de su propio laboratorio teniendo en cuenta la edad del sujeto (en menores de 6 meses el valor normal máximo es de 40 pg/mL - pudiendo ser aún mayores, hasta 75pg/dL -, de 15 pg/mL entre los

Tabla 1. Clasificación fenotípica del MEN2.

Tipo	Frec.	Clínica				Historia natural
		CMT	FEO	HPTH	Otras manifestaciones	
MEN 2A	95%	+++ (100%)	++ En mutaciones sobre la posición 634, a la edad de: 30 (25%), 50 (52%) y 77 (88%) En mutaciones en exón 10: 5-25%	+ En mutaciones sobre la posición 634: 30% En mutaciones en exón 10: 2-12%	Se consideran 4 variantes: 1) MEN2A clásico. 2) MEN2A asociado a liquen amiloideo, éste último secundario a neuropatía sensitiva benigna que cursa con prurito en la parte superior de la espalda (dermatomas C5-D6), acompañada de manchas pigmentadas y lesiones de liquenificación por rascado crónico. Cambios en C634- y V804M. 3) MEN2A asociado a enfermedad de Hirschsprung. Cambios en C609-, C611-, C618- y C620-. 4) CMTF aislado: La guía ATA 2015 recomienda incluirlo como parte del MEN2A y realizar el cribado periódico de las otras manifestaciones. Esto se debe al hecho de que algunas mutaciones asociadas típicamente a CMTF aislado pueden haber sido asociadas al mismo exclusivamente por no haber habido un seguimiento lo suficientemente largo de las familias publicadas. Se ha demostrado con posterioridad que algunas de esas mutaciones dan lugar al resto de las manifestaciones (por ejemplo, feocromocitoma) si se prolonga el seguimiento.	- El CMT suele aparecer en la 1ª década de la vida. En los cambios en la posición proteica 634, el CMT suele aparecer en los primeros años. En el resto de mutaciones, el momento de aparición es más variable e impredecible. - El FEO suele dar la cara en la 3ª o 4ª década, y con frecuencia se diagnostica a la vez o a continuación del diagnóstico de CMT. Lo más frecuente es que sea benigno, multicéntrico, bilateral y confinado a la glándula suprarrenal. - El HPTH aparece de media en la 4ª década (12-70 años), aunque en cambios sobre la posición 634 se han descrito casos de aparición en la infancia. Suele ser leve y asociado a escasa o ninguna sintomatología. - El liquen amiloideo aparece por rascado crónico en adultos pero el prurito puede aparecer desde la infancia. - La enfermedad de Hirschprung casi siempre da la cara poco después del nacimiento.
MEN 2B	5%	+++	++	+/-	- Neuromas mucosos (labios, lengua, párpados, mucosa intestinal) - Hábito marfanoide (no hay ectopia lentis ni anomalías ópticas) y otras anomalías músculo-esqueléticas.	- Las anomalías músculo esqueléticas y los neuromas mucosos pueden estar presentes al nacimiento o poco después. - El CMT aparece muy pronto y de manera agresiva (puede haber tumor macroscópico y metástasis ganglionar en el primer año de vida). - El FEO es tardío (2ª ó 3ª década).

Tabla 2. Riesgos asociados a CMT, FEO e HPTH de las mutaciones de RET más relevantes (Modificado de Wells et al-ATA 2015)

Cambio aminoacídico	*Exón*	*Riesgo CMT (clasificación ATA)*	*FEO**	*HPTH**	*Liquen amiloideo*	*Enf. de Hirschprung*
p.G**533**C	8	Moderado	+	-	No	No
p.C**609**F/G/R/S/Y	10	Moderado	+/++	+	No	Si
p.C**611**F/G/S/Y/W	10	Moderado	+/++	+	No	Si
p.C**618**F/R/S	10	Moderado	+/++	+	No	Si
p.C**620**F/R/S	10	Moderado	+/++	+	No	Si
p.E**623**K	10	*No patogénica*				
(c.1846_1848del GAG)	10	*No patogénica*				
p.C**630**R/Y	11	Moderado	+/++	+	No	No
p.D**631**Y	11	Moderado	+++	-	No	No
p.C**634**F/G/R/S/W/Y	11	Alto	+++	++	Si	No
p.K**666**E	11	Moderado	+	-	No	No
p.G**691**S	11	*No patogénica*				
p.E**768**D	13	Moderado	-	-	No	No
p.L**769**L	13	*No patogénica*				
p.L**790**F	14	Moderado	+	-	No	No
p.V**804**L	14	Moderado	+	+	No	No
p.V**804**M	14	Moderado	+	+	Si	No
p.Y**806**C	14	*No patogénica*				
p.S**836**S	14	*No patogénica*				
(c.2608-24G>A)	Intrón 14	*No patogénica*				
p.A**883**F†	15	Alto	+++	-	No	No
p.S**891**A	15	Moderado	+	+	No	No
p.S**904**S	15	*No patogénica*				
p.R**912**P	16	Moderado	-	-	No	No
p.M**918**T†	16	Máximo	+++	-	No	No
p.S**922**Y	16	*No patogénica*				
Para otros cambios diríjase a ***http://www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php*** (listado de la web de Utah actualizada en julio 2015)						

** Incidencia de FEO e HPTH: + ≈10%; ++ ≈20%–30%; +++ ≈50%*

†MEN2B

Tabla 3. Manejo quirúrgico del CMT - MEN 2 según grupos de riesgo de CMT agresivo y temprano (modificado de Wells et al - ATA 2015)

• **Máximo riesgo** (Grupo ATA-HST, *Highestrisk*):
- Se corresponde únicamente, y hasta el momento, con el cambio aminoacídico p.M**918**T (causa de MEN2B). - Riesgo muy elevado de forma agresiva y muy precoz de CMT. - Requieren tiroidectomía total antes del año edad, incluso en los primeros meses de vida debido a la alta tasa de CMT microscópico con metástasis linfáticas en los primeros meses de la vida. Debe realizarse disección cervical en caso de sospecha de afectación ganglionar; en ausencia de esta sospecha deberá realizarse disección cervical central si las paratiroides pueden ser identificadas y preservadas o autotrasplantadas en la cirugía (debe evitarse en caso contrario). Los niveles de calcitonina a estas edades no sirven como patrón de seguimiento.
• **Alto riesgo** (Grupo ATA-H, *High risk*):
- Se corresponde con los cambios amionoacídicos p.C**634**- (causa de MEN2A y CMTF) y p.A**883**F (causa de MEN2B). - Riesgo elevado de forma agresiva y temprano de CMT. - Debe iniciarse el seguimiento a los 3 años con exploración física, ecografía cervical y medición de calcitonina cada 6-12 meses. Requieren tiroidectomía total a los 5 años, o antes si se detecta elevación de los niveles de calcitonina. La disección cervical central debe realizarse ante la sospecha de afectación ganglionar, o con niveles de calcitonina por encima de 40 pg/mL.
• **Moderado riesgo** (Grupo ATA-M, *Moderate risk*):
- Se corresponde con el resto de cambios no incluidos en los dos grupos anteriores ni en el siguiente ("Nulo riesgo"). - Riesgo moderado por tratarse, habitualmente, de formas tardías o evolución menos agresiva de CMT, aunque la expresión fenotípica puede ser muy variable. - Debe iniciarse el seguimiento a los 5 años con exploración física, ecografía cervical y medición de calcitonina cada 6-12 meses. Requieren tiroidectomía total si se detecta elevación de los niveles de calcitonina*, habitualmente en la infancia o la edad adulta joven. La disección cervical central debe realizarse ante la sospecha de afectación ganglionar, o con niveles de calcitonina por encima de 40 pg/mL. - Si existen dudas sobre el adecuado futuro cumplimiento del seguimiento con los controles periódicos a medio-largo plazo (años o décadas), o si los padres renuncian a ese programa de controles, puede plantearse la tiroidectomía total de manera temprana, hacia los 5-10 años de edad.
• **Nulo riesgo de MEN2** (polimorfismos): p.E**623**K, (c.**1846_1848del**GAG), p.G**691**S, p.L**769**L, p.Y**806**C, p.S**836**S, (c.**2608-24G>A**), p.S**904**S y p.S**922**Y. No requieren ningún seguimiento.
SEGUIMIENTO POSTERIOR a la tiroidectomía: Examen físico, **ecografía cervical** y medición de **calcitonina** y **CEA** cada 6 meses por un año, y luego anual si calcitonina normal o indetectable. Si calcitonina está elevada pero <150 pg/mL, control de calcitonina y CEA cada 6 meses; si es > 150 pg/mL, iniciar protocolos de imagen para detectar metástasis.

6 meses y 3 años de edad, y después de los 3 años son idénticos a los valores adultos (<5,2 pg/mL en mujeres y <11,7 pg/mL en varones). Nuestro caso presentó unos niveles de calcitonina que no pudieron compararse con los previos, pero se encontraba ligeramente fuera del límite alto de la normalidad para nuestro laboratorio. Subrayamos, por tanto, lo que esta guía propone respecto a técnicas de medición de mayor sensibilidad y especificidad, y en base a ésta, unos valores de referencia propios a los que deberíamos estar acostumbrados.

- Por último, aunque la evolución de nuestro caso fue favorable en lo que respecta al riesgo de complicaciones quirúrgicas (hipoparatiroidismo y lesión del recurrente), tales complicaciones no son desdeñables, siendo éstas muy dependientes de la experiencia del cirujano, y tanto mayores cuanto menor sea la edad del paciente.

A modo de **conclusión**, todas estas aseveraciones sobre el MEN2 en la infancia tienen dos interpretaciones, por un lado, debe imponerse la necesidad de hospitales de referencia a donde derivar a estos niños para un seguimiento e intervención quirúrgica adecuados, y por otro, conocer bien ese delicado equilibro entre el riesgo de complicaciones quirúrgicas de la cirugía tiroidea y el momento idóneo para dicha intervención.

Bibliografía

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelinesfor diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(12):5658-71.

2. Guerrero-Fernández J, Rodríguez Contreras FJ. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). En: EndocrinoPEDia. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica: http://www.webpediatrica.com/endocrinoped /endocrinopedia.php. Última visita el 29 de septiembre de 2015.

3. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al; The European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullaryt hyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(16): 1517-25.

4. Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid P, Seamons R, Calderon FR, Wittwer CT, Mao R. The Multiple Endocrine Neoplasia type 2 RET proto-oncogene data base: repository of MEN2-associated RET sequence variation and referente for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009 Apr;30(4):548-56.

5. Moore SW, Appfelstaedt J, Zaahl MG. Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(2): 326-32.

6. Rodriguez-Sánchez A, López-Menchero C, Rodríguez-Arnao MD. Multiple endocrine neoplasia: paediatric perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18 *Suppl* 1:1237-44.

7. Toledo SP, dos Santos MA, Toledo Rde A, Lourenço Júnior DM. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics.* 2006; 61(1):59-70.

8. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):267-610.

Enfoque clínico y molecular de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos

Atilano Carcavilla Urquí[1], Begoña Ezquieta Zubicaray[2]

[1]*Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo.*
[2]*Laboratorio de diagnóstico molecular. Servicio de Bioquímica. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.*

Resumen

Los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos o RASopatías son trastornos polimalformativos de origen monogénico debidos a alteraciones en la regulación de la cascada de señalización RAS-MAPKinasa. Presentan como manifestaciones cardinales malformaciones craneofaciales, cardiopatía congénita, anomalías dermatológicas, predisposición al cáncer, y grados variables de discapacidad intelectual. Presentan además múltiples manifestaciones hormonales que el pediatra endocrinólogo debe conocer, como déficit de GH, retraso madurativo, criptorquidia, infertilidad, y otras menos frecuentes y específicas de algunas RASopatías como la hipoglucemia o la pubertad precoz central. Los estudios de correlación entre genotipo y fenotipo permiten aportar información de valor pronóstico a los pacientes genotipados y sus familias, y sirven para guiar el estudio molecular estratificado convencional. La secuenciación masiva de paneles de genes se abre camino como la técnica de elección en el estudio de pacientes con RASopatías, (sea como estrategia única o complementaria) si bien no excusa la importancia de depurar la descripción clínica de los pacientes.

Introducción:

El síndrome de Noonan (SN) fue descrito originalmente en 1968 por la Dra. Jacqueline Noonan, quien publicó por primera vez una serie de 19 pacientes con pacientes de ambos sexos, casos familiares, y en los que el cariotipo era normal. En la década de los 90 los estudios de ligamiento en familias con el síndrome permitieron identificar varios marcadores en una zona del brazo largo del cromosoma 12 que se denominó NS1. Estudios posteriores permitieron refinar el locus NS1 a una longitud de 5 cM, y a partir de ese momento se adoptó una estrategia de identificación de genes candidatos. Sin embargo, no fue hasta el año 2001 que se identificó el primer gen asociado al síndrome por el grupo de Tartaglia y colaboradores, el gen *PTPN11*, que codifica para la proteína SHP2. *PTPN11* era un candidato excelente porque se encuentra en el locus NS1, y porque su producto, SHP2, juega un papel esencial en una cascada de señalización intracelular implicada

en varios procesos de morfogénesis, entre otros la valvulogénesis: la vía RAS-MAPKinasa (Fig. 1).

Una de las características clínicas singulares en el SN es la asociación a trastornos hematológicos y leucemias. La investigación de mutaciones en *PTPN11* en pacientes con SN identificó una sustitución en particular, p.Thr73Ile, que se asociaba con alta frecuencia a un trastorno hematológico infrecuente, la leucemia mielomonocítica juvenil. La asociación entre dicho residuo y el papel clave de SHP2 en la señalización RAS hizo pensar que un tipo diferente de lesiones en *PTPN11*, posiblemente de tipo somático, podrían estar implicadas en el desarrollo de neoplasias hematológicas. De hecho, la investigación posterior sostuvo esta hipótesis y se pudo demostrar la existencia de mutaciones somáticas en *PTPN11* hasta en un tercio de pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil aislada, así como en otros trastornos hematológicos. De la mano de este hallazgo se llegó a la conclusión de que estas variantes de secuencia en *PTPN11* conducían a una ganancia de función de su producto, SHP2, que llevaba al incremento de la actividad de la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK. Algunos autores hipotetizaron entonces que los genes que codificaban para alguna de las proteínas implicadas en esta cascada de señalización podían estar involucrados en esa mitad de pacientes con diagnóstico de SN y estudio negativo para mutaciones en el gen *PTPN11*. Dado que el estudio de familias con SN *PTPN11* negativas (escasas por ser la mayoría casos esporádicos) no había aportado suficiente información para desarrollar nuevos estudios de ligamiento, los genes de la vía RAS-MAPK constituían un buen elenco de candidatos para continuar la investigación en pacientes negativos. Era conocido desde hacía años que las mutaciones somáticas en genes de la vía RAS-MAPK que condicionaban la activación constitucional de algunos de sus transcritos estaban implicadas en multitud de cánceres como el de páncreas o el de colon (*KRAS*), o el melanoma o el carcinoma papilar de tiroides (*BRAF*).

Así ha sido cómo en los últimos años se han encontrado mutaciones en el SN y en otros trastornos con intenso solapamiento clínico en otros genes de la vía RAS-MAPK. Dichas enfermedades incluyen desde entidades que se consideran variantes o alélicas del SN, como el síndrome LEOPARD, hasta otras aparentemente más alejadas fenotípicamente como la Neurofibromatosis tipo 1. En todas ellas existen o pueden existir en medida variable el hipocrecimiento, las cardiopatías congénitas, las malformaciones craneofaciales, el retraso psicomotor, y las manifestaciones neuroectodérmicas. De ahí que se haya acuñado la denominación de "Familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos" desde una óptica eminentemente clínica. En todas ellas, se produce en grado variable un aumento de la señalización a través de la vía de señalización RAS-MAPKinasa. Haciendo referencia expresa a este sustrato bioquímico algunos autores las han denominado conjuntamente trastornos RAS-MAPK o RASopatías, lo que estrictamente incluiría otros trastornos debidos a alteraciones de la regulación de las RAS-MAPK además de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos (Tabla 1).

Síndrome de Noonan

Manifestaciones clínicas

El SN es un trastorno monogénico con penetrancia completa y expresividad variable. Es genéticamente heterogéneo y se hereda de forma autosómica dominante. Su prevalencia es desconocida, aunque se estima se encuentra entre 1:1000 y 1:2500. Es probablemente la RASopatía más frecuente, o la segunda más frecuente después de la Neurofibromatosis tipo 1.

Tabla 1. Relación de síndromes relacionados con alteraciones en genes de la vía RAS-MAPK.

Síndrome	Proteína	Gen	OMIM (#)	Cromosoma
Noonan	SHP2	PTPN11	176876	12q24.3
	SOS1	SOS1	182530	2p22.1
	CRAF (RAF1)	RAF1	164760	3p25.1
	BRAF	BRAF	164757	7q34
	MEK1	MAP2K1	176872	15q22.31
	KRAS	KRAS	190070	12p12.1
	NRAS	NRAS	164790	1p15.2
	RIT1	RIT1	609591	1q22
LEOPARD	SHP2	PTPN11	176876	12q24.1
	CRAF	RAF1	164760	3p25.1
	BRAF	BRAF	164757	7q34
Cardiofaciocutáneo	BRAF	BRAF	164757	7q34
	KRAS	KRAS	190070	12p12.1
	MEK1	MAP2K1	176872	15q22.31
	MEK2	MAP2K2	601263	19p13.3
Costello	HRAS	HRAS	190020	11p15.5
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromina	NF1	162200	17q11.2
Noonan-Neurofibromatosis	Neurofibromina	NF1	162200	17q11.2
Legius	SPRED1	SPRED1	609291	15q14
Noonan-cabello anágeno suelto	SHOC2	SHOC2	602775	10q25
Síndrome asociado a mutaciones en CBL	CBL	CBL	165360	11q23.3
Malformación capilar-arteriovenosa	P120Gap	RASA1	139150	5q14.3
Linfoproliferativo autoinmune	NRAS	NRAS	164790	1p15.2
Fibromatosis gingival	SOS1	SOS1	182530	2p22.1
Metacondromatosis	SHP2	PTPN11	176876	12q24.1

Sus manifestaciones clínicas incluyen: **facies característica** con ptosis palpebral, oblicuidad palpebral descendente, hipertelorismo, frente prominente, pabellones auriculares de implantación baja y antevertidos, micrognatia, e implantación baja del cabello entre otras.

Se diagnostica **cardiopatía congénita** en cerca de un 90% de los pacientes, siendo los defectos más comunes la estenosis pulmonar valvular y la miocardiopatía hipertrófica, seguidos de los defectos septales, los defectos de la mitral, y otros trastornos menos frecuentes.

Son comunes las **anomalías musculoesqueléticas** que incluyen *pterygium colli*, *cubitus valgus*, escoliosis, y deformidades torácicas como el ***pectus carinatum*** y ***excavatum*** y el **tórax en tonel**.

La frecuencia de tumores es tres veces la de la población general, y se describen a menudo neoplasias hematológicas como la **leucemia mielomonocítica juvenil**, la leucemia linfoblástica y los linfomas, así como tumores sólidos como el neuroblastoma. Es común la predisposición al sangrado con o sin trastornos de la coagulación, y la facilidad para desarrollar hematomas.

Los trastornos visuales son comunes (**defectos de refracción**, **estrabismo**) así como se han descrito casos de **hipoacusia** de conducción (en relación con infecciones de repetición).

Aunque el **retraso psicomotor** es frecuente (hasta un 30-50% de los casos) este con frecuencia se debe a hipotonía, y la discapacidad intelectual es infrecuente.

En cuanto a las **manifestaciones de interés para el pediatra endocrinólogo** cabe destacar: característicamente presentan un tamaño normal al nacer (o incluso un peso elevado consecuencia del edema fetal). Durante los dos primeros años de vida son frecuentes los problemas de alimentación, los vómitos y el reflujo gastroesofágico, lo que puede hacer necesario el uso de alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. El fallo de medro se presenta hasta en un 40% de los casos pero tiende a resolverse para los 18 meses de vida.

Aunque la **talla baja** es una característica cardinal del SN, cerca de un 30-50% de pacientes alcanzarán una talla normal en la edad adulta. Los niños con SN desarrollan un patrón de hipocrecimiento postnatal caracterizado por un crecimiento prepuberal en el percentil 3, **retraso en el inicio puberal** de unos 2 años, y un estirón puberal pobre o ausente. La edad ósea suele tener un retraso de unos 2 años. Noonan siguió a 74 pacientes objetivando una talla final mayor del percentil 10 en el 30% de los pacientes, y menor del percentil 3 en el 38% de los varones y el 54% de las mujeres. Datos obtenidos tras el seguimiento de 18 varones y 25 mujeres de origen británico arrojan tallas finales de 169,8 cm en los varones y 153,3 cm en las mujeres. De forma general la talla adulta se sitúa en torno a las -2 desviaciones estándar. En ocasiones se pasa por alto que el retraso constitucional de estos pacientes puede ser tan marcado que no hayan alcanzado su talla final a los 20 años, de forma que se infravalore la talla final, como demuestran estudios realizados en adultos donde la talla es mayor que la previamente documentada.

La **producción de hormona de crecimiento** suele ser normal, pero se ha descrito una variedad de anomalías que pueden o no tener influencia en el crecimiento o en la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GH). Aunque existen datos de buena respuesta a la GH en pacientes con SN, se carece de estudios aleatorizados con un número suficiente de pacientes que nos permitan establecer la eficacia y seguridad de este fármaco a largo plazo de forma satisfactoria. No existe evidencia documentada de que el tratamiento con GH en pacientes con SN aumente el riesgo de desarrollar miocardiopatía hipertrófica o neoplasias malignas. Con todo, parece prudente ponderar detenidamente el tratamiento con GH en estos pacientes. Asimismo es aconsejable la monitorización hematológica y cardiológica estrecha de todos los pacientes durante el tratamiento.

Cerca de un 70% de los varones tienen **criptorquidia**, y los varones adultos padecen a menudo **infertilidad**, no siempre relacionada con el antecedente de maldescenso testicular.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad es funda-

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de van der Burgt.

Característica	A=Mayor	B=Menor
1. Facies	Típica	Sugestiva
2. Cardiopatía congénita	Estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, o ECG típico	Otras
3. Talla	<p3	<p10
4. Tórax	Pectus carinatum/excavatum	Tórax amplio
5. Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan definitivo	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan sugestivo
6. Otros	Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática	Uno de: retraso mental, criptorquidia o displasia linfática

mentalmente clínico. Se han descrito varios sistemas de puntuación para el diagnóstico, de los cuales el más usado es el desarrollado por Ineke van der Burgt en 1994, revisado por ella misma en 2007 (Tabla 2).

Síndrome de Noonan definitivo: facies típica más un criterio mayor o 2 criterios menores; facies sugestiva más 2 criterios mayores o 3 criterios menores.

Espectro genotípico, patrón molecular y consejo genético

Hasta la fecha es posible encontrar la causa del SN en cerca del 70-80% de los casos y se han identificado 10 genes diferentes: *PTPN11* (presente en cerca del 50 % de los pacientes), *SOS1* (un 10 %), *BRAF, RAF1, KRAS, NRAS, MAP2K1, SHOC2,* CBL y RIT1.

Se trata de mutaciones monoalélicas (patrón dominante) de tipo *missense* que tienden a concentrarse en zonas calientes, aunque para SOS1 también se han descrito *indels*. Las deleciones grandes solo han sido descritas muy esporádicamente y no se analizan en la rutina asistencial. Las mutaciones son frecuentemente producidas *de novo*, aunque existen formas familiares, y en este caso el estudio de los progenitores es ineludible para el consejo genético (50 % de los descendientes serán afectos). Dado que, como se ha comentado, la penetrancia es alta aunque la expresividad puede ser algo variable, en ocasiones el estudio genotípico es el que permite documentar familiares afectos que, aun presentando rasgos clínicos, habrían pasado desapercibidos sin ser diagnosticados.

Correlación genotipo-fenotipo

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo aportan elementos de interés para guiar el estudio diagnóstico (decidir qué gen secuenciar en función de las manifestaciones del paciente), pero también son de importancia por su carácter pronóstico (informar al paciente de qué manifestaciones es esperable encontrar, dado el gen y la mutación que padece). La tabla 3 resume algunas de los elementos de correlación entre genotipo y fenotipo más uniformemente aceptados.

Síndrome Leopard

El síndrome LEOPARD (SL) recibe su nombre como acrónimo de sus características clínicas Lentiginosis múltiple, anomalías del Electrocardiograma, anomalías Oculares como hipertelorismo, estenosis Pulmonar,

Tabla 3. Genes implicados en el síndrome de Noonan y correlación genotipo-fenotipo.

PTPN11: 50%	Mayor frecuencia de estenosis pulmonar y menor de miocardiopatía hipertrófica
	Diátesis hemorrágica
	Criptorquidia
	Casos familiares
SOS1: 10%	Menor afectación de la talla
	Menor frecuencia de retraso psicomotor
	Mayor frecuencia de anomalías ectodérmicas
RAF1: 5-10%	Miocardiopatía hipertrófica
	Manchas café con leche, lentiginosis múltiple
RIT1: 5%	Miocardiopatía hipertrófica
KRAS: < 2%	Mayor frecuencia de déficit cognitivo grave
SHOC2: < 1%	Asociado al fenotipo "síndrome Noonan-like con pelo anágeno suelto"
CBL: < 1%	
NRAS: < 1%	
BRAF: < 1%	
MAP2K1: < 1%	

Anomalías genitales como criptorquidia, Retraso del crecimiento, y sordera (del inglés *Deafness*). La incidencia real del síndrome LEOPARD es desconocida, aunque en general se considera un síndrome infrecuente. Es probablemente la tercera RASopatía más frecuente, después del síndrome de Noonan y la neurofibromatosis tipo 1.

El trastorno, muy similar al SN fenotípicamente, se distingue por la presencia de lentiginosis múltiple y manchas café con leche, la mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica frente a la estenosis pulmonar (a pesar de la descripción inicial), y un fenotipo más leve en algunas de sus características (dismorfias faciales, retraso psicomotor). La aparición de la lentiginosis puede retrasarse hasta el final de la infancia y a veces más allá, lo que hace difícil el diagnóstico, y particularmente puede dificultar el diagnóstico diferencial con el SN con lesiones cutáneas, o con la Neurofibromatosis tipo 1 (NF) o con el síndrome de Noonan-Neurofibronatosis (SNNF).

En cuanto a las **manifestaciones de interés para el pediatra endocrinólogo** los pacientes con SL, en particular aquellos con la sustitución p.Thr468Met en *PTPN11*, tienen una afectación menos marcada de la talla, de manera que muchos pacientes tienen talla normal. No existen estudios de pacientes con SL tratados con GH, aunque no es esperable que la respuesta o la aparición de efectos secundarios difiera de la descrita en el síndrome de Noonan. Aunque el acrónimo incluye la A de Anomalías genitales la frecuencia de criptorquidia en los varones es algo menor que en los pacientes con síndrome de Noonan (50% frente a un 70%).

El SL se debe a mutaciones en *PTPN11* en cerca del 90% de los pacientes, con dos especialmente recurrentes, que codifican los cambios p.Thr468Met y p.Tyr279Cys.

Más recientemente se han identificado mutaciones en *RAF1*, y por último en *BRAF*.

Síndrome Cardiofaciocutáneo

La descripción original del síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) data de 1986, y fue seguida de considerable controversia acerca de si se trataba realmente de una entidad sindrómica diferenciada o tan sólo de una variante del SN. Su particularidad clínica reside en que se trata de un trastorno esporádico, menos frecuente que el SN, con alta prevalencia de discapacidad intelectual, facies parecida a la del SN pero más tosca y que apenas mejora con la edad, y afectación cutánea frecuente (hiperqueratosis, cejas escasamente pobladas, cabello escaso y rizado). La frecuencia del síndrome cardiofaciocutáneo es desconocida, aunque en un estudio realizado en Japón en 2012 se calculó una prevalencia de 1 por cada 810.000 personas. De acuerdo a este estudio, y a juzgar por el número de casos descritos hasta la fecha, el síndrome cardiofaciocutáneo sería el cuarto tipo de RASopatía más frecuente.

Las **manifestaciones de interés para el pediatra endocrinólogo** incluyen **problemas de alimentación** y **fallo de medro** en casi todos los pacientes, siendo común (hasta un 40-50% de los pacientes) la necesidad de nutrición por sonda nasogástrica o gastrostomía. Son comunes los problemas para tragar y la aversión por algunos alimentos. Se ha descrito **talla baja** en un 70-90% de los pacientes, y casos de **déficit de GH** y de **resistencia a la GH**, aunque se desconoce el efecto de la hormona de crecimiento en los pacientes con CFC. La frecuencia de **criptorquidia** es similar a la del SN.

Los estudios moleculares han permitido descartar que *PTPN11* se encuentre mutado en el CFC, así como identificar mutaciones en *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*, y algún caso aislado en *KRAS*, apoyando la tesis de que el CFC es una entidad distinta del SN, aunque algunos detalles fenotípicos se solapen considerablemente.

Síndrome de Costello (sc)

El síndrome de Costello (SC) fue descrito por primera vez en 1977 por Costello. Como en otras RASopatías, su incidencia es desconocida. El estudio japonés de 2012 mencionado a propósito del síndrome cardiofaciocutáneo arroja un dato de prevalencia de 1 en 1.290.000, lo que situaría al síndrome de Costello en el quinto lugar en frecuencia dentro de las RASopatías. Otros grupos proponen que la prevalencia puede ser mayor, de cerca de 1 en 300.000-500.000. Sus características clínicas incluyen peso elevado al nacer, problemas para alimentarse en el periodo neonatal con posterior retraso ponderoestatural, retraso psicomotor, papilomas peribucales, piel redundante en plantas y palmas con surcos profundos, y una facies tosca que recuerda a la del SN y la del CFC en la infancia. En la década de los 90 comenzaron a describirse tumores sólidos malignos con más frecuencia en este síndrome, particularmente el rabdomiosarcoma y el cáncer de vejiga. En 2005 Aoki y cols. demostraron que las mutaciones germinales en *HRAS*, otro gen de la familia de las RAS-MAPK, causaba SC. Ilustrando la dificultad de distinguir el SC del CFC, algunos pacientes que se consideraba tenían SC, finalmente presentaban mutaciones en *BRAF*, *MEK1* o *MEK2*, siendo posteriormente rediagnosticados como CFC. También hemos encontrado mutaciones en *SHOC2* y en *RAF1* en pacientes con la sospecha inicial de SC. Sin embargo, la inmensa mayoría de pacientes descritos con SC tienen mutación en *HRAS*, y hoy día, el sentir general invita a ceñir los casos de SC a aquellos con mutación en este gen.

En cuanto a las **manifestaciones de interés para el pediatra endocrinólogo** los

pacientes con SC tienen con frecuencia **peso elevado al nacer**, en parte debido al edema generalizado que va mejorando en los primeros días tras el nacimiento, como en el SN. Posteriormente es característica una etapa de problemas de alimentación y **pobre ganancia de peso y longitud, particularmente acusada** en esta RASopatía. A partir de los 2 años, el **retraso en el crecimiento** es una manifestación clave y prácticamente universal en el SC, habiéndose descrito varios casos en los que la causa del pobre crecimiento es un **déficit de GH**, de nuevo un rasgo más frecuente en esta que en otras RASopatías. La talla adulta documentada oscila entre los 135-150 cm. El **retraso puberal** es común y los adolescentes con SC pueden aparentar ser mayores de su edad por empeoramiento de su cifoescoliosis, la escasez de cabello y el envejecimiento prematuro de la piel. La **hipoglucemia neonatal** es frecuente y se ha descrito asociada a insuficiencia suprarrenal, déficit de GH e hiperinsulinismo. También se han descrito casos aislados de hipoglucemia en el niño mayor, en cuyo caso debe excluirse la existencia de un déficit de GH. El tratamiento con GH debe limitarse a pacientes con déficit documentado de esta hormona, y aunque mejora el crecimiento lineal de estos pacientes su principal objetivo es prevenir complicaciones posteriores como la hipoglucemia o la pérdida de masa muscular. También se han descrito casos de insuficiencia adrenal, intolerancia a la glucosa, y adenoma paratiroideo con hiperprolactinemia.

Neurofibromatosis Tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF) es un trastorno neurocutáneo conocido desde finales del siglo XIX. Tiene una incidencia al nacimiento de 1 de cada 2.500-3.000 recién nacidos vivos, lo que la sitúa con una frecuencia similar a la del síndrome de Noonan, y por lo tanto como la RASopatía más frecuente o la segunda más frecuente. Su herencia es autosómica dominante, como en el resto de RASopatías, y aproximadamente la mitad de los casos carecen de antecedentes familiares (son casos *de novo*). Aunque aparentemente la NF no esté relacionada con el SN, a un observador atento no se le escapará que muchos pacientes con NF poseen algunos rasgos fenotípicos propios del SN, como puede ser algunas dismorfias faciales o la talla baja. El extremo de esta asociación se encuentra en el síndrome de Noonan-Neurofibromatosis (SNNF), el cual se ha descrito como la asociación de ambas entidades en un paciente, y sabemos que se debe en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen *NF1*. La razón de esta similitud clínica reside en la función de la proteína para la que codifica *NF1*. La neurofibromina es una proteína que actúa interaccionando negativamente con RAS, favoreciendo su conformación inactiva (figura 1), con lo que las deleciones y mutaciones descritas en *NF1*, que condicionan una defecto de función en la proteína, tienden una vez más a producir un aumento de la señalización en la vía RAS-MAPK.

Las manifestaciones de interés para el pediatra endocrinólogo de la NF incluyen la talla baja, el déficit de GH, el síndrome diencefálico, el fecromocitoma, la ginecomastia y la pubertad precoz central.

Enfoque Molecular

Estudio estratificado guiado por fenotipo

El diagnóstico de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos es todavía un diagnóstico clínico y su análisis genético es orientado por los datos clínicos del paciente. Ello exige una evaluación clínica precisa y una estrecha colaboración entre el genetista clínico y el molecular, pudiendo así identificarse el gen responsable en gran parte de los pacientes. El estudio genético resulta negativo en aproximadamente

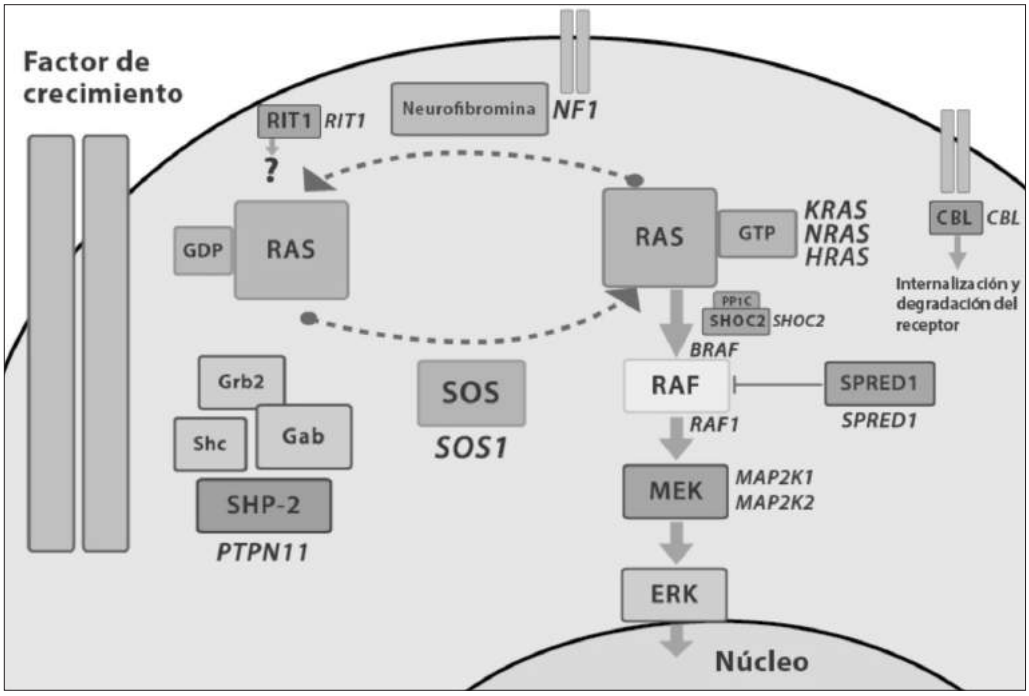


Figura 1: Cascada de señalización RAS-MAPK. La unión de un factor de crecimiento a un receptor tirosín-kinasa activa efectores intracelulares como SHP2, que a su vez reclutan intercambiadores de guaninas como SOS1, que promueven el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS, las cuales se activan por fosforilación. RAS-GTP activa consecuentemente las distintas isoformas de RAF (RAF1, BRAF), MEK (MEK1, MEK2) y, por último, ERK.

un tercio de los pacientes aun en los estudios diagnósticos mas extensos hoy conocidos, por lo que el abordaje molecular no puede ser empleado para descartar la enfermedad. Hasta la fecha, la estrategia habitual de genotipado en pacientes con sospecha de SN ha consistido en secuenciar *PTPN11*, responsable del 50% de los casos, y en caso de resultar negativo el estudio pasar a secuenciar otros genes en función de las características clínicas del paciente, para lo que los estudios de correlación genotipo-fenotipo han constituido una ayuda considerable. La figura 2 ilustra el diagrama de flujo aplicado en el estudio genético de estos pacientes actualmente en el laboratorio de diagnóstico molecular del Hospital Gregorio Marañón.

Secuenciación masiva

La secuenciación masiva ha sido empleada en el estudio de las RASopatías en el ámbito de la investigación, existiendo una única publicación en su aplicación clínica. Sin duda constituye una estrategia que ahorra tiempo en la obtención de datos de secuencia, si bien el paso de la investigación a su aplicación diagnóstica debe ser dado con cautela ya que el número de variantes de significado incierto detectadas es muy elevado. Las variantes identificadas con este enfoque deberán ser validadas clínicamente para evitar una avalancha de datos de dudosa significación, por lo que la descripción depurada de las características de los pacientes resulta inexcusable.

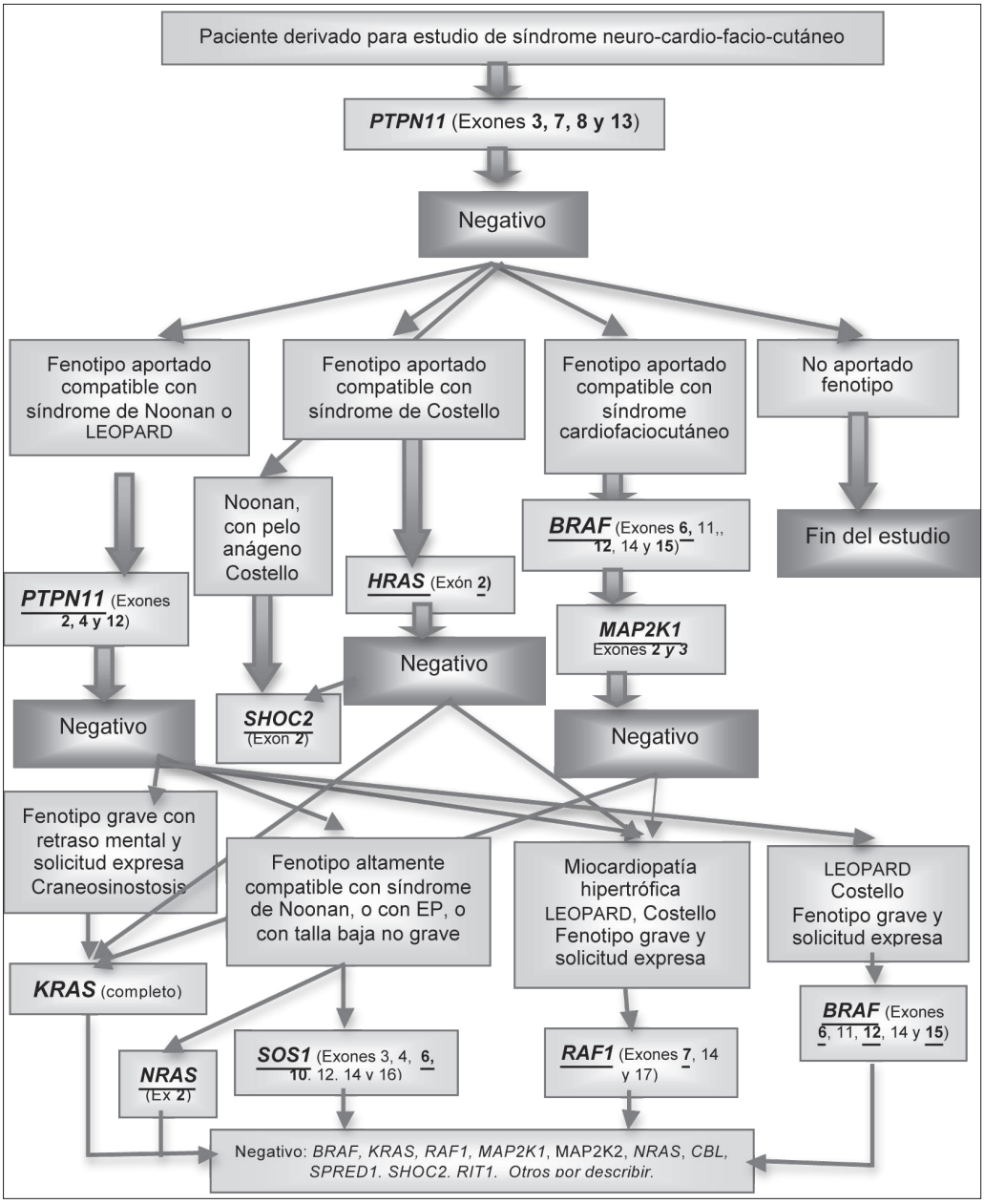


Figura 2: Diagrama de flujo aplicado para el estudio genético monogénico estratificado (modificado de Ezquieta et al 2012).

La implementación de este tipo de metodología en el diagnóstico en el síndrome de Noonan, y en las RASopatías en general, debe ser un objetivo inmediato. Tratando de hacer uso del potencial de caracterización de la técnica y minimizando sus as-

pectos negativos, como la incertidumbre derivada de la detección de variantes de significado incierto, parece evidente que un planteamiento tipo panel de genes es de interés en el contexto clínico. En cuanto a la evaluación coste/beneficio y teniendo en consideración que a partir de 2 ó 3 genes resulta recomendable el abordaje masivo, cabría evaluar si procede realizar en un primer estadio un análisis dirigido a las variantes mas frecuentes (18 exones subrayados en la figura 2) para pasar posteriormente al estudio del panel en los negativos (Fig. 3).

Tratamiento de las rasopatías fundamentado en su base genética

Sin duda una de las consecuencias más estimulantes del avance en la investigación en genética molecular de la vía RAS-MAPK es el eventual desarrollo de tratamientos específicos para los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, mediante la identificación de dianas terapéuticas. Los componentes de la cascada RAS-MAPK han sido considerados excelentes candidatos para el tratamiento del cáncer debido a su prominente papel en la génesis de tumores sólidos. Se han diseñado inhibidores de distintos componentes de las RAS-MAPK, (RAF, MEK) para su uso en tumores sólidos de adultos. Algunos de esos fármacos se han ensayado también en edad pediátrica: en el tratamiento de neurofibromas de pacientes con neurofribromatosis tipo 1 (*tipifarnib*) con resultado desigual, así como en leucemia mielomonocítica juvenil, con una respuesta favorable que evitó llegar a transplante en algunos pacientes.

Resultan especialmente prometedores los estudios en fase I con *lovastatina* desarrolla-

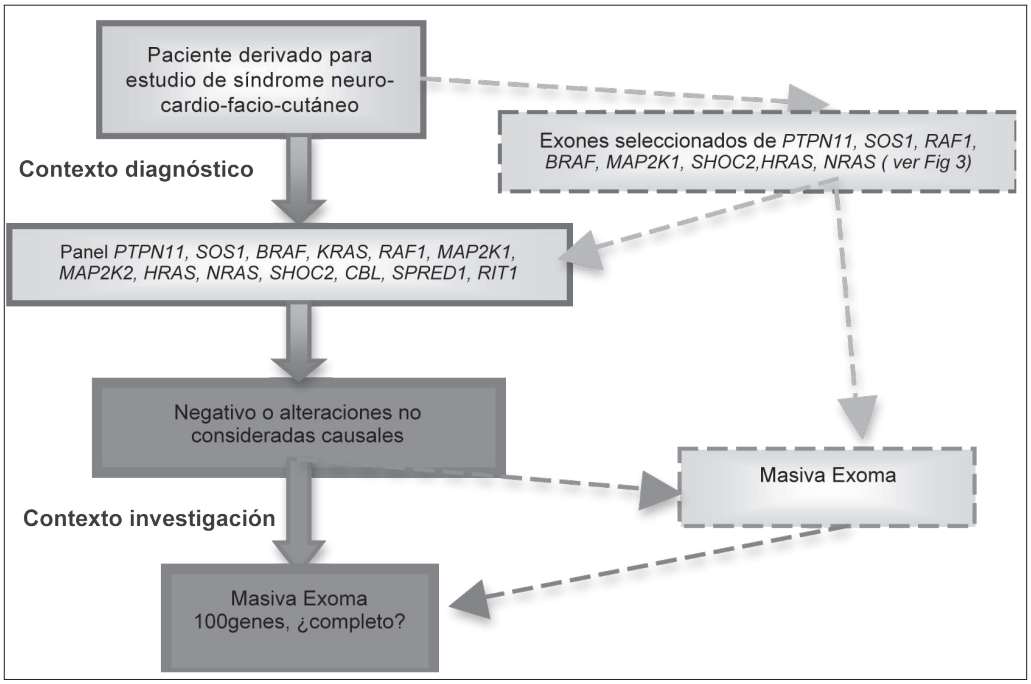


Figura 3: Propuesta para un diagrama de flujo que implementara la secuenciación masiva en el contexto diagnóstico y de investigación del síndrome de Noonan y RASopatías.

dos en población infantil con neurofibromatosis tipo 1, con mejoría de datos cognitivos. El beneficio de este tipo de tratamientos en la cardiopatía congénita es incierto dado que la alteración cardiaca tiene su origen en el desarrollo embrionario, aunque parece razonable pensar que podría tener su aplicación en condiciones progresivas, como la miocardiopatía hipertrófica. Existen modelos animales en los que el tratamiento con *rapamicina* revierte la miocardiopatía hipertrófica, y se ha documentado el caso de un niño con miocardiopatía grave que tras tratamiento compasivo con *everolimus* experimentó una mejoría que permitió someter al paciente a transplante cardiaco. El horizonte final sería administrar tratamientos de forma prenatal para prevenir o al menos enlentecer las diversas malformaciones congénitas de estos síndromes**.**

Conclusiones

La combinación sinérgica de la investigación clínica, en genética molecular, los modelos predictivos funcionales, los estudios de función *in vitro*, y los modelos animales, ha contribuido a identificar causas genéticas yuxtapuestas en una serie de enfermedades clínicamente solapadas, y aporta el marco conceptual para un eventual cambio de paradigma en la forma de entender estas enfermedades. Es de esperar que el conocimiento de este sustrato molecular permita diseñar fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas desde la etapa prenatal, evitando o minimizando el impacto fenotípico de las mutaciones.

El pediatra endocrinólogo tratará con seguridad a pacientes con RASopatías a lo largo de su carrera profesional; debe por lo tanto conocer las manifestaciones clínicas de estos trastornos para identificar a pacientes sin diagnosticar que acudan a su consulta, así como para manejar los problemas hormonales habituales en estos pacientes.

Bibliografía

1. Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):232-41.

2. Carcavilla A, López-Siguero J, Ezquieta B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(1):12-28.

3. Carcavilla A, Santome JL, Pinto I, Sanchez-Pozo J, Guillen-Navarro E, Martin-Frias M, et al. LEOPARD Syndrome: A Variant of Noonan Syndrome Strongly Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(5):350-6.

4. Ezquieta B, Santome JL, Carcavilla A, Guillen-Navarro E, Perez-Aytes A, Sanchez del Pozo J, et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl)*. May 2012;65(5):447-55.

5. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet*. Oct 15 2006;15 Spec No 2:R220-6.

6. Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genet Med*. 2012;14(3):285-92.

7. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phe-

notype correlations. *Hum Mutat*. Jul 2011;32(7):760-72.

8. Lepri FR, Scavelli R, Digilio MC, Gnazzo M, Grotta S, Dentici ML, et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC Med Genet*. 2014;15:14.

9. Marin TM, Keith K, Davies B, Conner DA, Guha P, Kalaitzidis D, et al. Rapamycin

10. reverses hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model of LEOPARD syndrome-associated PTPN11 mutation. *J Clin Invest*. 2011 Mar;121(3):1026-43.

11. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1149-62.

12. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. Jan 26 2013;381(9863):333-42.

13. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746-59.

14. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. Jan 2007;39(1):75-9.

15. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. Dec 2001;29(4):465-8.

16. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:4.

Hiperandrogenismo funcional

María Chueca Guindulain, Sara Berrade Zubiri, Teodoro Durá Travé, Miren Oyarzábal Irigoyen

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Centro Hospitalario de Navarra. Pamplona.

El hiperandrogenismo comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que se pueden manifestar a lo largo de la infancia, y en la pubertad (adolescencia), con signos como virilización (hipertrofia de clítoris o de labios menores), pubarquia prematura, hirsutismo, acné, seborrea y alopecia.

En la infancia la causa más grave de hiperandrogenismo es la HSC forma clásica, y la forma más común de hiperandrogenismo funcional (HAF) es la adrenaquia prematura, que puede ser autolimitada o progresar hacia un síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).

En la adolescencia las causas del hiperandrogenismo funcional más frecuentes son el SOPQ, el hirsutismo idiopático y el hiperandrogenismo idiopático. Tienen carácter crónico y aunque no son graves, pueden influir negativamente en el bienestar psicológico de las adolescentes. Otras causas de hiperandrogenismo producidas por alteraciones específicas, pueden aparecer en la misma etapa de la vida, y requieren un proceso diagnóstico y tratamiento específicos.

El diagnostico del SOPQ, causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes, tiene unos criterios definidos en la mujer adulta que precisan adaptarse a las adolescentes, pues se solapan sus síntomas con la fisiológica androgenización de la pubertad y la maduración completa del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, resultando difícil establecer si los signos y síntomas son fisiológicos o por la enfermedad incipiente.

El manejo del hiperandrogenismo en niñas-adolescentes debe tener tres objetivos principales:

1. Diagnosticar las causas severas, como la forma no clásica de HSC o tumores adrenales u ováricos.
2. Identificar el hiperandrogenismo fisiológico de la pubertad.
3. Reconocer el SOPQ tan pronto como sea posible para instaurar las medidas pertinentes y prevenir el desarrollo de la obesidad y la insulino-resistencia.

Es importante conocer la comorbilidad que puede producirse en el SOPQ, para tratar no sólo los signos derivados del hiperandrogenismo, sino también preservar la fertilidad y la prevención cardio-metabólica.

Los andrógenos se producen en las glándulas suprarrenales (SPR), el ovario y los tejidos diana periféricos para la acción an-

drogénica (piel, músculo y tejido adiposo). Los andrógenos presentes en las mujeres son DHEA-S, DHEA, androstendiona, testosterona (T) y DHT. La DHEA-S y DHEA se producen fundamentalmente en la SPR, la androstendiona en ambos, ovario y SPR, y la testosterona en un 50% proviene de la conversión periférica (especialmente en el tejido adiposo) y el otro 50% del ovario (por estímulo de la LH a las células de la teca) y SPR. La T y DHT se unirán al receptor de los andrógenos para promover los cambios en la transcripción de genes. El andrógeno más activo es la DHT que se sintetiza localmente en los tejidos diana de los andrógenos por la 5α reductasa, siendo sus niveles circulantes muy bajos.

El hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia determina alteraciones en los tejidos diana, condicionando la aparición de pubarquia prematura, hirsutismo, acné, trastornos menstruales o virilización.

En el hiperandrogenismo funcional (HAF) la etiología depende de la edad de la paciente; así en el periodo prepuberal, la hiperproducción androgénica, en la mayoría de los casos, tendrá origen en la glándula suprarrenal, mientras que en el periodo peripuberal y postpuberal el ovario será el responsable, con la participación de la glándula SPR. Su progresión es clave para sospechar la etiología funcional. La principal manifestación clínica es el hirsutismo, especialmente en la adolescencia.

El hirsutismo, presencia excesiva de vello terminal en zonas andrógeno-dependientes en las mujeres, es un motivo frecuente de consulta en adolescentes. Refleja la interacción entre los andrógenos circulantes, la concentración local de los mismos y la sensibilidad del folículo piloso a ellos; por ello la severidad del hirsutismo no se correlaciona muchas veces con la concentración de andrógenos circulantes.

Epidemiología

La prevalencia del hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia no es bien conocida. En el HAF del adolescente, concretamente el SOPQ, los signos y síntomas que lo definen se solapan con los cambios fisiológicos que ocurren en las niñas en la pubertad, por lo que su prevalencia es difícil de estimar. Los pocos estudios que se han realizado utilizan los mismos criterios diagnósticos que en adultos. Así, en una población adolescente entre 15-19 años la prevalencia estimada fue del 1% (criterios NHS), bastante menor que en población adulta, aunque en aquellas que tenían obesidad o factores predisponentes era mayor. Sin embargo un estudio epidemiológico italiano más reciente de Gambineri y cols.[1] en jóvenes entre 16-19 años, donde analizan los niveles de testosterona por cromatografía líquida (LC-MS/MS) y crean sus intervalos de referencia específicos, encuentran una prevalencia de hiperandrogenismo bastante mayor que lo reportado hasta entonces, con un 10% de alteraciones menstruales, 17% hirsutismo aislado, 7% hiperandrogenismo y un 4,3% SOPQ.

Etiología

Su causa es desconocida, pero la evidencia sugiere que es un proceso complejo con influencias genéticas y factores ambientales no hereditarios intra y extrauterinos. Así, el bajo peso al nacer parece ser un factor en el desarrollo de la adrenarquia prematura y del SOPQ en algunas niñas estudiadas en España e Italia[2,3]. Sin embargo estudios en Finlandia, Ámsterdam y Reino Unido no lo confirman[4,5,6].

Aun teniendo una predisposición genética y/o ambiental, parece que lo que conduce a la expresión del fenotipo es el desarrollo de la insulino-resistencia con hiperinsulinismo por varios mecanismos[7]. La insulina actúa

como co-gonadotropina con la LH sobre las células de la teca del ovario que incrementan la producción de andrógenos[8], puede aumentar la respuesta a la ACTH[9], mediar el arresto de folículos ováricos por HCG[10], y facilita la hiperrespuesta a GnRH por aumento de la secreción de LH en estudios *in vitro*[11].

El hiperandrogenismo está asociado con el exceso de peso durante la pubertad. La obesidad, además del hiperinsulinismo, con disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumento de la testosterona libre, produce un incremento de la producción de andrógenos en el tejido adiposo abdominal por las enzimas de esteroidogénesis, lo que favorece el hiperandrogenismo[12]. Este hiperandrogenismo puede alterar la regulación de los pulsos de LH durante la maduración del eje condicionando un hiperandrogenismo persistente[13].

Hasta el momento, los mecanismos moleculares responsables de la interacción hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina en el HAF no están totalmente definidos.

Clínica

En la infancia, la adrenarquia prematura con incremento de la síntesis de DHEA-S por la SPR antes de los 8 años en las niñas y de 9 en los niños, se manifiesta como un proceso benigno en la mayoría de los casos, con vello púbico y/o axilar, en ausencia de otros signos de pubertad. Puede aparecer discreta aceleración de la maduración ósea y del crecimiento, sin afectarse la talla final. En la adolescencia, con el desarrollo del ovario, el hiperandrogenismo funcional se puede manifestar como SOPQ, hirsutismo idiopático e hiperandrogenismo idiopático (tabla 1).

Hay que ser prudentes al diagnosticar el SOPQ en la adolescencia sin hacer un seguimiento longitudinal, para evitar sobrediagnosticarlo. En 1990, el Instituto Nacional de la Salud americano (NHS)[14] definió el SOPQ como un proceso de hiperandrogenismo clínico o bioquímico con anovulación crónica, una vez excluidas otras causas. En 2003, las Sociedades Europea y Americana de Reproducción humana (ESHRE/ASRM) desarrollaron un consenso en Rotterdam[15] y añadieron como tercer criterio la presencia de ovarios poliquístico en la ecografía, siendo necesarios para el diagnóstico 2 de los 3 criterios. En 2009 la Sociedad de Exceso de Andrógenos definió el PCOS por la presencia de hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) como el principal criterio y un criterio adicional que podía ser disfunción ovulatoria (oligo-anovulación) o morfología de ovario poliquístico, y la exclusión

Tabla 1. Causas de hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia.

Infancia		**Pubertad-adolescencia**	
T. específicos	**T. funcionales**	**T. específicos**	**T. funcionales**
HSC 21αOH; 3β, 11βOH	PUBARQUIA O ADRENARQUIA PREMATURA	HSC no clásica	SOPQ
Tumor suprarrenal / ovárico		Tumor ovárico / suprarrenal	Hirsutismo idiopático
		hiperprolactinemia	Hiperandrogenismo idiopático
		S. Cushing	
		S. AN-HAIR	

de otras alteraciones[16,17]. La presencia de tres definiciones diferentes da idea de la diversidad fenotípica del síndrome[18].

En concreto, en la adolescencia, existe controversia en aplicar estos criterios, ya que un patrón de irregularidad menstrual y una tasa escasa de ovulación son fisiológicos en esta etapa de la vida[19]. Al año de la menarquía, el 75% de las adolescentes tienen ciclos regulares (entre 21-45 días) de los cuales la mitad son anovulatorios. Por ello se ha sugerido esperar hasta dos años tras la menarquía para valorar la regularidad de los ciclos. De la misma manera, la morfología de ováricos poliquísticos puede no detectarse dada la dificultad para realizar estudios ecográficos transvaginales, y no es raro encontrar ovarios agrandados y con morfología multiquística en adolescentes sanas. Por tanto, las alteraciones ecográficas descritas en adultas no podrían considerarse como criterio diagnóstico. El hiperandrogenismo sería entonces el factor clave para el diagnóstico del SOPQ en adolescentes. Recientemente se ha publicado el consenso entre expertos endocrinólogos pediatras y de medicina del adolescente, que representan a sociedades científicas dedicadas al manejo de las alteraciones por exceso de andrógenos, y que se posicionan sobre el diagnóstico del SOPQ durante la adolescencia[7].

El hirsutismo idiopático incluye a adolescentes con hirsutismo, pero con reglas y niveles circulantes de andrógenos normales[20]. Se postula un incremento en la conversión de T a DHT y/o aumento de la sensibilidad del receptor de los andrógenos, como la etiología del mismo.

Por último, en el hiperandrogenismo idiopático las mujeres tienen hirsutismo con niveles de andrógenos elevados, pero la morfología y funcionalidad ovárica es normal.

Algunos expertos creen que dada la dificultad en establecer los rangos normales de andrógenos con los métodos comerciales disponibles, las mujeres con hirsutismo y ovarios normales y funcionantes deberían incluirse en el grupo de hiperandrogenismo idiopático, independiente de sus niveles de andrógenos.

Diagnostico diferencial

Lo haremos teniendo presentes los antecedentes personales y familiares. En las series publicadas hasta un 6-8% de las niñas con pubarquia precoz son debidas a una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. Estos casos se acompañan de una aceleración progresiva del crecimiento, y la edad ósea es dos o más años mayor que la cronológica. La determinación de 17OH progesterona (17OHP) basal en valor mayor de 2 ng/dl y tras test de ACTH mayor de 10 ng/dl sugerirá esta entidad; el estudio del gen de la 21hidroxilasa permitirá confirmarlo.

Deberemos excluir trastornos específicos más infrecuentes que producen hiperandrogenismo como la disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, el uso y abuso de drogas anabolizantes y la hiperprolactinemia[21]. Hay que tener en cuenta que en adolescentes con PCOS podemos encontrar cifras de prolactina elevadas por el hiperestrogenismo producido por la aromatización del exceso de andrógenos[22]. Por tanto cifras de prolactina no muy altas con testosterona y/o DHEA-S elevadas sugieren hiperandrogenismo como origen de la hiperprolactinemia[23]. Algoritmo diagnóstico en figura 1[24].

Diagnóstico

La historia clínica y la exploración física son muy valiosas y los *antecedentes* de hiperandrogenismo familiar son frecuentes[25].

Se suelen encontrar signos de insulinoresistencia, obesidad abdominal, hiperinsulinismo (acantosis nigricans), pero no se consideran criterios diagnósticos.

En la **evaluación clínica** es importante confirmar la existencia de signos de hiperandrogenismo, su momento de aparición y progresión. En los HAF los signos y síntomas se originan en la edad peripuberal, tienen un curso indolente y de lenta progresión. De los tres marcadores clínicos del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia), el hirsutismo progresivo se considera el más útil en adolescentes[26].

Para evaluar la magnitud del hirsutismo se han propuesto diversos métodos. El método modificado de Ferriman-Gallwey propuesto por Hatch y cols. es el *gold standard* para su evaluación[27]. Este método, visual y subjetivo, clasifica 9 de 11 áreas corporales (labio superior, barbilla, tórax, parte superior e inferior de la espalda, parte superior e inferior del abdomen, brazos, muslos) graduando entre 0 y 4 según la intensidad del

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del hiperandrogenismo (HA) femenino. Adaptada de Escolar-Morreale y cols [24]

hirsutismo. Existe controversia en el punto de corte a determinar para definir el hirsutismo. Durante mucho tiempo se ha utilizado la puntuación mayor de 8 de la escala mFG, porque sólo el 4,3% de la mujeres en edad reproductiva, según Hatch y cols, tenían igual o más de 8 en la puntuación. Al hacer la valoración con esta escala, hay que tener en cuenta las diferencias raciales y étnicas, y la presencia de vello excesivo localmente, que puede no alcanzar el score de hirsutismo, y sin embargo estar presente. Además, hay mujeres que aun teniendo exceso de andrógenos no se manifiestan con hirsutismo, por lo que no deberemos excluirlas del estudio de hiperandrogenismo, si presentan otras manifestaciones como acné, alopecia, o alteraciones menstruales. Siguiendo las recomendaciones, definiríamos el hirsutismo como el valor de corte por encima del P95 del mFG *score* de la población. Si estos datos no están disponibles, se sugiere utilizar el corte de 8 en mujeres de raza blanca y negra, y 3 o más para las del sur-este de Asia.

Las irregularidades menstruales y/o anovulación utilizadas como criterio diagnóstico en PCOS en adultas, son comunes entre adolescentes sanas por lo que el diagnóstico no debería hacerse sólo en base a este criterio[28]. Merino y cols[29] sugieren considerar disfunción ovulatoria en adolescentes cuando exista una ausencia de menstruación mayor de 90 días, o ciclos mayores de 45 días de forma persistente. Rosenfield, por otro lado, propone evaluar las irregularidades menstruales cuando la adolescente las tenga durante más de un año o cuando estén asociadas a otros signos y síntomas[30].

Las **determinaciones hormonales** son esenciales para el diagnóstico y los niveles de andrógenos pueden correlacionarse con las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas[31]. Se recomienda medir DHEA-S y 17OHP. Idealmente habría que determinar la testosterona libre, marcador más sensible del hiperandrogenismo, por la diálisis de equilibrio pero no está disponible para uso clínico; el RIA que se utiliza presenta una gran variabilidad inter e intraensayo. Por ello, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el índice de andrógenos libre (IAL) que se correlaciona bien con los niveles de testosterona libre medidos por diálisis de equilibrio[32]. El cálculo del IAL se realiza dividiendo la testosterona total por el valor de SHBG y multiplicado por 100 (ambas en nmol/l); si la testosterona se encuentra en ng/ml, debe multiplicarse por el factor 3,467 para pasar a nmol/l. Se considera normal un valor de IAL menor de 5. Tanto si la testosterona está elevada, como si la SHBG está disminuida (por hiperinsulinismo y/o hiperandrogenismo) elevarán el IAL.

En 2007, la *Endocrine Society* se posiciona respecto a la utilidad y limitaciones de medir la testosterona, y sugiere la utilización de testosterona total, en lugar de testosterona libre, para medir los andrógenos en niños. Recomiendan utilizar métodos que usen técnicas de cromatografía, en lugar de inmunoensayos, para maximizar la sensibilidad y exactitud[33]. También insisten en la necesidad de estandarizar valores de referencia específicos según las técnicas. Debido a la variabilidad de la testosterona diaria y según el ciclo menstrual, recomiendan medirla entre las 8 y las 10 de la mañana, y durante la fase folicular[34]. Más recientemente se ha utilizado la cromatografía líquida-espectrometría tándem masas (LC-MS/MC) para medir la testosterona en adultos y en adolescentes[35]. En general, los niveles en adolescentes son más altos que en mujeres adultas[36].

La determinación de progesterona entre los días 20-24 del ciclo permite detectar la anovulación, cuando sus cifras sean meno-

res de 4 ng/ml en mujeres con hirsutismo eumenorreicas.

Respecto a medir la androstendiona no existe consenso. Recientemente O´Reilly y cols han publicado un trabajo donde demuestran que la medición de testosterona y androstendiona son una herramienta útil para predecir el riesgo metabólico en mujeres con PCOS[37].

La medición de las gonadotropinas basales (FSH, LH) es de escasa utilidad en el diagnóstico diferencial. Se ha descrito un cociente LH/FSH mayor de 2 en un 30-50% de los casos.

En definitiva, las determinaciones hormonales deben valorarse junto con la clínica teniendo en cuenta la edad de la paciente, el momento que se recoge la muestra y el tipo de ensayo utilizado[38].

Estudio ecográfico. En los criterios diagnósticos del SOPQ en adultas, tanto de la AES-PCOS como los de Rotterdam, incluyen la morfología de ovario poliquístico que se define como 12 o más folículos de 2-9 mm en al menos un ovario, o un ovario mayor de 10 cm^3 por ecografía transvaginal. En adolescentes, además de la dificultad en realizar ecografías transvaginales y que la ecografía abdominal es menos discriminatoria y es especialmente difícil valorar bien los ovarios en adolescentes obesas, encontramos que la morfología de ovarios poliquísticos es común en adolescentes sanas. Por ello, dadas las limitaciones en utilizar la ecografía en el diagnóstico, se han buscado otros marcadores como es la hormona antimülleriana (AMH) que apoyen el diagnóstico. La AMH es una glicoproteína segregada en las células de la granulosa de los folículos en crecimiento que se correlaciona bien con el número de pequeños folículos antrales[29] y aunque todavía no existe un consenso sobre su utilización, puede ser útil como un componente más para apoyar el diagnóstico de SOPQ en adolescentes.

El **perfil metabólico**. La mayoría de mujeres con SOPQ adquieren un sobrepeso justo antes o durante la pubertad, y existe suficiente evidencia de que el desarrollo de obesidad en este periodo de la vida podría representar un factor de riesgo importante para el desarrollo posterior de un SOPQ[39].

Por tanto, aunque el hiperinsulinismo no es criterio diagnóstico del SOPQ, es conveniente, medir la sensibilidad a la insulina y detectar trastornos de la tolerancia hidrocarbonada con el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG), especialmente si hay obesidad. Además, incluiremos la determinación del perfil lipídico y la medición de SHBG.

En definitiva, el diagnóstico del SOPQ es de exclusión, en adolescentes con signos de hiperandrogenismo y puede venir precedido de una adrenarquia prematura[40].

Tratamiento

En la infancia, la adrenarquia prematura no precisa tratamiento. Existe un grupo de niñas, en las que concurren una serie de factores como bajo peso al nacer, obesidad con hiperinsulinismo, historia familiar de diabetes, obesidad y/o SOPQ, donde la adrenarquia prematura puede contribuir al desarrollo posterior de SOPQ durante la pubertad y, por tanto, deberemos controlar la evolución y fomentar en ellas un estilo de vida saludable.

Puede estar indicado el tratamiento del hiperandrogenismo funcional del adolescente aun sin un diagnóstico definitivo. Además, es importante reconocer a las adolescentes en riesgo de desarrollar SOPQ para tomar medidas y disminuir los niveles de andrógenos circulantes[41]. El tra-

tamiento temprano de las irregularidades menstruales, el hirsutismo y el acné puede mejorar la calidad de vida de estas adolescentes[42]. El objetivo será mejorar no sólo el hirsutismo, sino la infertilidad en la vida adulta, la diabetes, el síndrome metabólico y el riesgo de carcinoma de endometrio. Para ello, se deben recomendar estilos de vida saludables, que incluyan una dieta sana y equilibrada, y la práctica de ejercicio físico regular que mejoren la obesidad, si la hubiera, o la prevengan.

Se pueden utilizar medidas cosméticas para el hirsutismo (decoloración, afeitado, depilación por tracción, fotodepilación y electrolisis) y para el acné pues, independiente de su etiología, no agravan el problema.

Para tratar el vello facial se ha utilizado terapia tópica de clorhidrato de eflornitina. La eflornitina inhibe el enzima ornitina descarboxilasa, limitante de la biosíntesis de poliaminas, y crítico para el crecimiento celular y diferenciación del folículo piloso. La mejoría clínica puede observarse en las siguientes 4 a 8 semanas de su uso, y revertirá a niveles previos al tratamiento, si se suspende.

Respecto al tratamiento farmacológico, los anticonceptivos orales (ACO) son de elección en el HAF de la adolescencia ya que mejoran el hirsutismo, regularizan la menstruación y evitan la hiperplasia endometrial, sin agravar el perfil de riesgo cardiovascular. Se utilizarán ACO de tercera o cuarta generación que contengan progestágenos con acción antiandrogénica, como acetato de ciproterona, o drosperidona. Pasados 6 meses de su utilización se puede empezar a notar mejoría y se recomienda utilizarlos al menos 2 años. Existen algunas contraindicaciones para su utilización como son la hipertensión, antecedentes de trombofilia o cefalea graves y sería recomendable que no fumaran.

Si no se consigue mejorar totalmente el hirsutismo, se pueden añadir antiandrógenos como el acetato de ciproterona (dosis 50 mg/día 10 primeros días del ciclo), espironolactona (50-100 mg/d), o finasteride (5 mg/día) informando que los utilizamos fuera de ficha técnica. La flutamida, además de no tener indicación pediátrica, no es aconsejable dado el riesgo de hepatotoxicidad.

La asociación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo en SOPQ está bien reconocida. A pesar de no disponer de ensayos clínicos aleatorizados que utilicen sensibilizantes a la insulina en adolescentes, datos de estudios en adultos aconsejan utilizarlos, especialmente la metformina, en este grupo de edad. Rara vez normalizan el hirsutismo, pero en más de la mitad de los casos consiguen regularizar los sangrados menstruales e inducir la ovulación[43].

La elección de la terapia en el tratamiento de la adolescente será individualizada, pudiendo utilizarse un solo fármaco o terapia combinada (asociación de anticonceptivos, antiandrógenos y sensibilizantes a la insulina).

Complicaciones

Aunque en ciertos aspectos se considera una patología benigna, el SOPQ puede afectar psicológicamente y el comportamiento social incluso de forma severa por distintas razones; en primer lugar el hirsutismo y otras manifestaciones de hiperandrogenismo pueden inducir una mala imagen corporal, hecho crucial en este tiempo de la vida de la adolescente; en segundo lugar están los problemas de ansiedad originados por el compromiso de la futura fertilidad; y por último el riesgo metabólico a largo plazo, con mayor predisposición a diabetes tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño, hígado graso y trastornos emocionales y psiquiátricos.

En conclusión, el hiperandrogenismo funcional en la infancia es un proceso benigno y en general autolimitado. Sin embargo el HAF en la adolescencia tiene muchas características que se solapan con el desarrollo puberal normal y, por tanto, su diagnóstico es complejo. Los clínicos debemos valorar los riesgos y beneficios de clasificar a una adolescente como SOPQ *vs* esperar a su confirmación en edades posteriores, en función de su evolución.

En adolescentes no hirsutas con riesgo de PCOS (obesidad, diabetes, hiperinsulinismo, o con historia familiar de estos factores de riesgo) se deben medir los niveles de andrógenos para detectar aquellas con niveles elevados[44].

El tratamiento adecuado del hiperandrogenismo, y de sus factores de riesgo debe ser a largo plazo, y es crítico para revertir la comorbilidad del HAF en la adolescencia. Es importante una correcta y pausada información a las pacientes explicando el significado del SOPQ en términos de pronóstico de su salud física y mental.

Bibliografía

1. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Dalmazi G, Zanotti L, Pagotto U, Flacco ME, Guidi J, Fava GA, Manzoli L, Pasquali R. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1641-50.

2. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(433):73-7.

3. Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozione S, Barbonetti A, Colangeli MS, Francavilla S, Francavilla F. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008;57(7):999-1004.

4. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, Ruokonen A, Sovio U, McCarthy MI, Franks S, Järvelin MR. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(6):710-5.

5. Sadrzadeh S, Klip WA, Broekmans FJ, Schats R, Willemsen WN, Burger CW, Van Leeuwen FE, Lambalk CB; OMEGA Project group. Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Hum Reprod* 2003;18(10):2225-30.

6. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350(9085):1131-5.

7. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gómez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, García Rudaz C, Lee PA. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015;83:376-389.

8. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal

transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2001-5

9. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo M, Muggeo M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):952-60.

10. Poretsky L, Clemons J, Bogovich K. Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism* 1992;41(8):903-10.

11. Soldani R, Cagnacci A, Yen SS. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II enhance basal and gonadotrophin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells in vitro. *Eur J Endocrinol* 1994;131(6):641-5.

12. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006;29(1):278-85.

13. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG* 2010;117(2):143-9.

14. ZawadskiJ, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *In*: Dunaif A, Givens J, Haseltine F et al., eds Polycystic ovary syndrome. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992:377.

15. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop groupRevised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.

16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45.

17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-88.

18. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):28-38.

19. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gómez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, García Rudaz C, Lee PA. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during

Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015;83:376-389.

20. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21(4):347-62.

21. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 2012;42(1):86-94.

22. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120(4):205-9.

23. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. Fertil Steril 1982;38(5):549-52.

24. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum reprod update* 2012;18(2)146-70.

25. Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:166-74.

26. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):201.

27. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16(1):51-64.

28. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB, Oberfield SE. Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Semin Reprod Med* 2014;32(3):194-201.

29. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(8):590-8.

30. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3572-83.

31. Alpañés M, Luque-Ramírez M, Martínez-García MA, Fernández-Durán E, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2015;103(3):795-801.

32. Serum testosterone assays-accuracy matters. Matsumoto AM, Bremner WJ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):520-4.

33. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol* 2010;162(3):611-5.

34. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):405-13.

35. Kushnir MM, Blamires T, Rockwood AL, Roberts WL, Yue B, Erdogan E, Bunker AM, Meikle AW. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry

assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. *Clin Chem* 2010;56(7):1138-47.

36. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3847-53.

37. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):1027-36.

38. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions. *Rev Med Chil* 2009;137(8):1071-80.

39. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A. Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Trends Endocrinol Metab* 1998;9(2):72-7.

40. Welt CK, Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4629-38.

41. Hecht Baldauff N, Arslanian S. Optimal management of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Arch Dis Child* 2015 doi:10.1136/archdischild-2014-306471.

42. Guidi J, Gambineri A, Zanotti L, Fanelli F, Fava GA, Pasquali R. Psychological aspects of hyperandrogenic states in late adolescent and young women. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2015 doi:10.1111/cen.12783.

43. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2453-61.

44. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2010;117(2):150-5.

Hiperandrogenismo en diabetes

María Belén Roldán Martín, Raquel Barrio Castellanos

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Resumen

Los andrógenos son hormonas esteroideas con acciones androgénicas y anabólicas. Actúan a nivel del tejido reproductivo, piel, músculo, hueso e hígado. En la mayoría de los casos, el hiperandrogenismo es debido a un exceso en la producción o en la acción de los andrógenos endógenos. La hiperandrogenemia es una causa frecuente de irregularidades menstruales en las adolescentes y es, junto a la insulinorresistencia, un hallazgo habitual en jóvenes obesas, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz y adecuado.

Introducción

El hiperandrogenismo es una situación de producción y/o acción androgénica excesiva que se presenta sobre todo en mujeres adolescentes y adultas en forma de hirsutismo, acné, alopecia androgénica e irregularidades menstruales, dando lugar a un síndrome de ovario poliquístico (SOP) [(1)]. En los niños prepuberales y en las adolescentes, el hiperandrogenismo refleja una producción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales o las gónadas. (Tabla 1). Solo en una minoría de los casos existe un trastorno específico responsable del hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores, síndrome de Cushing, hipersecreción de hormona de crecimiento, fármacos u otros).

Síndrome de ovario poliquístico

El SOP es un trastorno de presentación heterogénea, cuyas manifestaciones pueden ser diferentes entre pacientes y a lo largo de la vida en una misma paciente. Es uno de los motivos de consulta más frecuente de las adolescentes en las consultas de endocrinología y causa potencial de problemas, no solo físicos, sino también psicológicos. No obstante, no existen guías clínicas para el diagnóstico y el tratamiento del SOP en las adolescentes aunque recientemente se ha publicado un consenso en el que participan sociedades internacionales de endocrinología pediátrica y la *Androgen Excess-PCOS Society* (AE-PCOS) y que clarifica importantes aspectos relacionados con este tema [(2)].

Etiología

La etiología del SOP es multifactorial y se implican factores genéticos, raciales y ambientales. La *patogenia* del síndrome está en discusión aunque se piensa que es el resultado de un círculo vicioso entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (Fig. 1).

Durante la adolescencia, las similitudes entre las manifestaciones de la pubertad y los

Tabla 1. Etiología del hiperandrogenismo en las diferentes etapas de la vida.

Prenatal	**Niñas adolescentes**
Hiperplasia suprarrenal congénita del feto	Síndrome de ovario poliquístico
Aumento de andrógenos de origen materno	Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
Hiperplasia suprarrenal congénita	Tumores secretores de andrógenos
Tumores suprarrenales y ováricos	Síndrome de Cushing
Fármacos (andrógenos, progestágenos)	Hiperprolactinemia
Déficit de P-450 aromatasa	Obesidad
Lactantes	Fármacos
Hiperplasia suprarrenal congénita	Tumores de células germinales
Tumores secretores de andrógenos	
Síndrome de Cushing	
Prepuberal	
Pubarquia prematura	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
Tumores secretores de andrógenos	
Síndrome de Cushing	
Tumores de células germinales	

síntomas del SOP convierten en un reto la confirmación del diagnóstico del síndrome. Hay autores que sugieren que el SOP no es un diagnóstico sino una situación normal en muchas adolescentes secundario a la fisiología hormonal de esta etapa de la vida que da lugar a manifestaciones clínicas exageradas [(2)]. (Fig. 2).

Clínica

Las manifestaciones clínicas del SOP son el hirsutismo, las irregularidades menstruales (oligomenorrea que persiste más de dos años después de la menarquia, amenorrea o hemorragia uterina disfuncional), acné, alopecia, y durante la etapa reproductiva, la infertilidad. La acantosis nigricans puede aparecer como un signo de insulinorresistencia. En algunos casos, los pediatras son los primeros en observar las manifestaciones del SOP en forma de una adrenarquia exagerada que evoluciona en la adolescencia hacia algunas de las manifestaciones del síndrome.

Las mujeres con SOP presentan un riesgo aumentado de desarrollar obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólico, infertilidad, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, ansiedad y cambios en el estado de ánimo.

Prevalencia

Se desconoce cuál es la prevalencia del SOP en las adolescentes, aunque reciente-

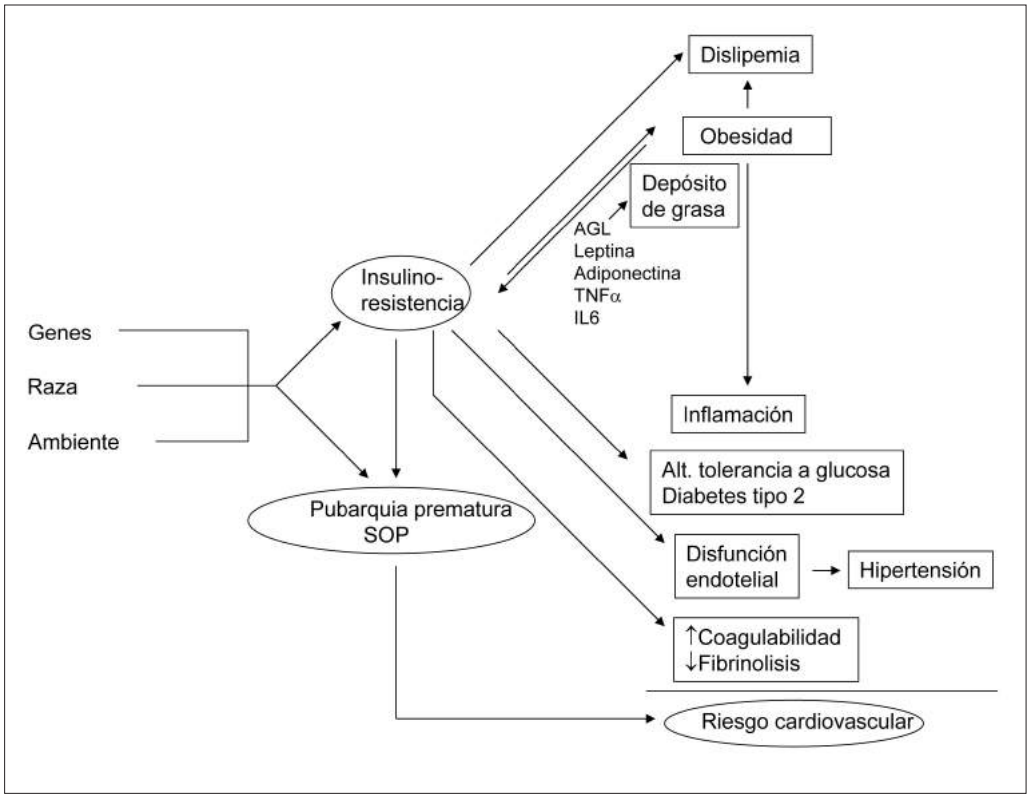


Figura 1: Patogenia del síndrome de ovario poliquístico. Insulinorresistencia y tejido adiposo. TNFα = factor de necrosis tumoral alfa. IL= interleukina.

mente se ha publicado una cifra del 4,3% (en población adulta, de un 5 a un 10% -en España 6,5%-) [3]. Aproximadamente el 55-73% de las pacientes adolescentes con SOP asocian sobrepeso u obesidad y es motivo de preocupación que la incidencia del síndrome está en aumento (asociado a obesidad de predominio central) y que la insulinorresistencia, que es frecuente en pacientes obesas con un aumento del perímetro cintura y de la grasa visceral, puede empeorar las manifestaciones metabólicas y reproductivas del síndrome.

Con frecuencia, las pacientes con SOP no son diagnosticadas aunque hayan consultado al dermatólogo por hirsutismo o acné o realicen seguimiento por su médico por dislipemia, obesidad o alteración de la tolerancia a la glucosa o porque refieran su preocupación por las manifestaciones del síndrome al psicólogo en forma de ansiedad o depresión.

Diagnóstico

El diagnóstico del SOP es de exclusión tras descartar otras patologías que suponen un exceso androgénico.

Las *irregularidades menstruales* se definen como la presencia de más de 6 ciclos menstruales al año con una duración superior a 35 días (*oligomenorrea*) o la ausencia de

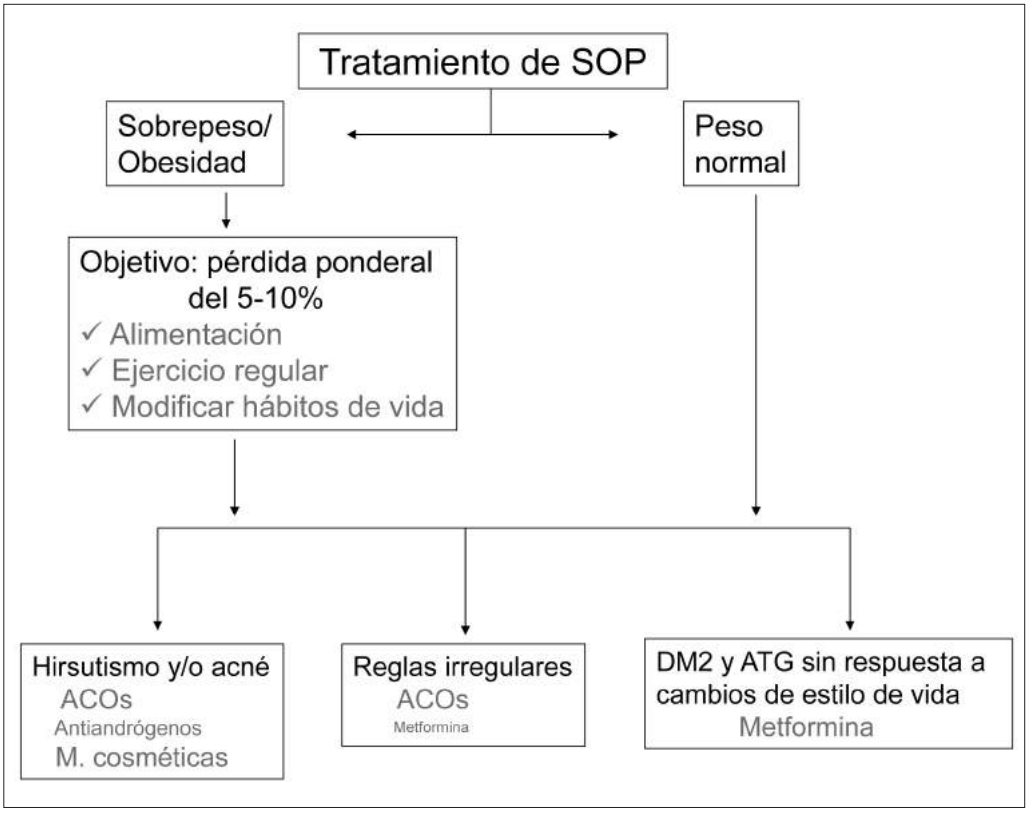


Figura 2. Pubertad fisiológica y patogenia del SOP: hallazgos similares a los encontrados en el síndrome de ovario poliquístico. Hipótesis de la insulina/IGF-1: esta teoría sugiere que la hiperinsulinemia característica de la pubertad y los niveles elevados de IGF-1 inducen un síndrome parecido al SOP en adolescentes predispuestas. LH, hormona luteinizante; GH, hormona de crecimiento; SHBG, proteína ligadora de hormonas sexuales; IGFBP1, proteína ligadora de factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina-1.

sangrado vaginal durante 3 meses consecutivos durante el último año (*amenorrea*).
El *hirsutismo* es el exceso de crecimiento del pelo de carácter terminal en la mujer en zonas andrógeno-dependientes. Para su valoración objetiva se utiliza fundamentalmente la escala de Ferriman-Gallwey modificada en mujeres de raza caucásica y una puntuación ≥ 8 es considerada diagnóstica [4] (Fig. 3). Es necesario hacer el diagnóstico diferencial del hirsutismo con la hipertricosis, que no se debe al exceso de andrógenos sino que depende de factores raciales y familiares, o es secundario a trastornos metabólicos (tiroideos, anorexia nerviosa) o al uso continuado de determinados fármacos. En algunos casos, los trastornos menstruales no asociados a hirsutismo pueden ser la primera manifestación de una enfermedad crónica, de trastornos del comportamiento alimentario o ser consecuencia de la práctica de un ejercicio intenso como el atletismo o la danza en los que el control de peso es importante.

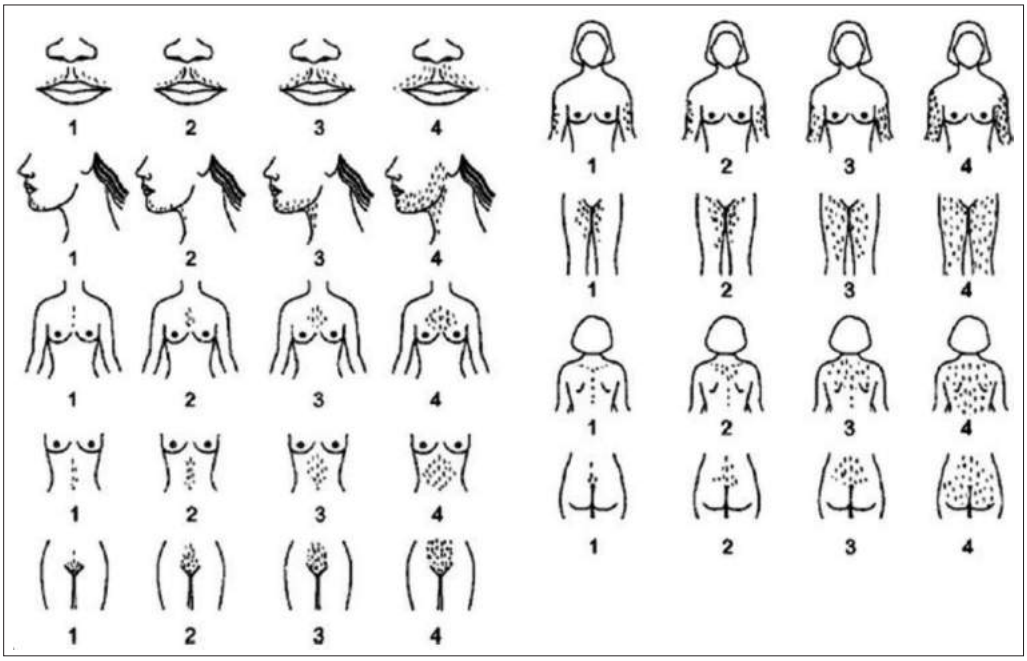


Figura 3. Escala de Ferriman-Gallwey modificada para la valoración del hirsutismo. Tomada de Yildiz et al [4].

La *hiperandrogenemia* se define como un aumento de las concentraciones de D4-androstenediona, DHEAS, testosterona o testosterona libre para la edad cronológica o el estadio de desarrollo puberal. Existen casos de hiperandrogenismo bioquímico sin traducción clínica (hiperandrogenismo "*críptico*"). El diagnóstico diferencial del SOP con una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa se hará mediante el test de estímulo con ACTH, que está indicado cuando los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona sean superiores a 2 ng/mL (6 nmol/L). La respuesta de 17-hidroxiprogesterona al test de ACTH >10 ng/mL (30 nmol/L) sugiere el diagnóstico de HSC cuya confirmación se realizará mediante el oportuno estudio molecular.

No existen criterios universalmente aceptados para el diagnóstico del SOP en las adolescentes y resulta difícil realizar el diagnóstico del síndrome en este grupo de edad [2]. Las niñas pueden presentar acné, un aumento del crecimiento del vello terminal e irregularidades menstruales durante el primer año después de la menarquia y, a veces, los hallazgos de SOP son transitorios y relacionados con la fisiología de la pubertad. Los ciclos menstruales son con frecuencia anovulatorios en los primeros años después de la menarquia y un 14 % de las adolescentes tienen irregularidades menstruales. El acné está presente en el 70% de las adolescentes -y no relacionado con otras manifestaciones del SOP- y el hirsutismo es leve por el corto tiempo de evolución de las pacientes. Además, no existen datos normalizados para definir los valores de los andrógenos durante la adolescencia. Por último, el volumen ovárico es mayor en las adolescentes y el 30% tienen ovarios >10 cc, observándose ovarios po-

liquísticos en un 10% de las adolescentes con reglas regulares, 28% en las que tienen reglas irregulares y 45% en las que presentan oligomenorrea.

El panel de expertos de la AE-PCOS (*Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*) publicó un consenso que establece que el criterio central para el diagnóstico del síndrome en mujeres adultas es el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y la disfunción ovárica (oligo-anovulación dos años después de la menarquia y/o ovarios poliquísticos) y, probablemente, estos son los criterios que deberíamos considerar en las adolescentes [5]. No obstante, dada la controversia y la dificultad para el diagnóstico del SOP en las adolescentes, el reciente artículo de consenso realizado por las diferentes sociedades pediátricas insiste en la necesidad de realizar reevaluaciones periódicas de las niñas que no cumplen criterios diagnósticos pero que tienen riesgo de desarrollar un SOP y ser cautos al emitir un diagnóstico por las posibles implicaciones futuras que esto puede tener sobre la salud ginecológica, metabólica y mental de las adolescentes [2]. El diagnóstico ecográfico de los ovarios poliquísticos es difícil en las adolescentes, especialmente en pacientes obesas, ya que la calidad de la imagen no es buena al no utilizarse la vía transvaginal en la mayoría de los casos; de ahí que posiblemente el aumento del volumen ovárico por encima de los 10 cc sea el mejor marcador en las jóvenes (aunque el criterio ecográfico no debería ser utilizado como fundamental para el diagnóstico del SOP en este grupo de edad) [2].

Hiperandrogenismo en diabetes tipo 2

Los estudios de Ibañez y cols. demostraron que los niveles de insulina en ayunas y las concentraciones de insulina en 24 horas así como la respuesta de la insulina a una sobrecarga intravenosa a la glucosa están aumentados en las adolescentes con riesgo de desarrollar un SOP [6]. Asimismo, la restricción del crecimiento fetal y el bajo peso al nacimiento -condiciones ambas que aumentan la predisposición a desarrollar insulinorresistencia- se asocian con hiperandrogenemia en las adolescentes, algo no confirmado en otros estudios [7].

La insulinorresistencia del SOP es inherente al síndrome y puede ser agravada por la obesidad [8]. Además, el sobrepeso y la obesidad son frecuentes en las adolescentes con SOP, especialmente en EE.UU. Sin embargo, ninguna de las definiciones actuales del SOP incluyen la obesidad, insulinorresistencia o hiperinsulinemia como criterio diagnóstico y por lo tanto, la insulinorresistencia y/o hiperinsulinemia no deben ser utilizadas para el diagnóstico del SOP en las niñas adolescentes. [2, 8, 9].

La prevalencia de alteración de la tolerancia a la glucosa en adolescentes con SOP obesas es de un 15,2-29% y de diabetes tipo 2 del 1,5% [10, 11].

Además, las adolescentes con SOP presentan un aumento de los niveles de colesterol total y de la fracción LDL del colesterol, alteraciones en la secreción de las adipocitoquinas y de los marcadores inflamatorios, y modificaciones en la tensión arterial. Un 11,8% de las adolescentes con SOP presentan un síndrome metabólico y, aproximadamente el 37% de las adolescentes con SOP y sobrepeso u obesidad lo asocian [12].

Hiperandrogenismo en diabetes tipo 1

El hiperandrogenismo es también más frecuente en las adolescentes y mujeres adultas con diabetes tipo 1 (DM1) que en poblaciones control, aunque los datos de prevalencia del SOP continúan siendo poco concluyentes dada la disparidad de

los criterios utilizados para su definición en la literatura [13, 14]. La prevalencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico observada por nuestro grupo en las mujeres con DM1 fue del 40%, cifra coincidente con la posteriormente descrita en Chile. El síntoma más frecuente fue el hirsutismo, que aparece en un 30% de las pacientes y con una frecuencia muy superior al 7,1 y 3,0% descritos en las poblaciones control respectivas. La oligomenorrea apareció en un 20% de las mujeres con DM1, cifra superior al 8% observado en mujeres sin diabetes, siendo las irregularidades menstruales especialmente prevalentes en mujeres menores de 30 años. La prevalencia de SOP, según criterios del *National Institute of Health*, fue del 18,8 y 12% en población con DM1 española y chilena, siendo la prevalencia de SOP en población general del 6,5 y 5% respectivamente. Cuando se utilizaron los criterios de Rotterdam en el estudio chileno, la prevalencia de SOP se elevó al 40,5%, y con los criterios de la AE-PCOS al 31%. La mayor prevalencia según criterios de Rotterdam es debida al diagnóstico como SOP de mujeres con hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos ecográficos.

Se sabe que el hiperandrogenismo se presenta con características más moderadas en las pacientes con DM1 y SOP que en las pacientes sin DM1 y así, el fenotipo formado por la combinación de oligomenorrea e hiperandrogenismo es menos frecuente en ellas [14, 15]. También el grado de hirsutismo es más moderado, posiblemente por la protección que confiere a las pacientes con DM1 tratadas con insulina el mantener niveles normales de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) [15]. Las mujeres con DM1 mantienen niveles normales de SHBG porque la vía de administración subcutánea de insulina necesita, para conseguir niveles portales suficientes, alcanzar unos niveles de insulina sistémicos suprafisiológicos a diferencia de lo que ocurre en las personas no diabéticas en las que la insulina endógena se secreta directamente al sistema portal. Esto favorecería una hiperinsulinemia y la actuación de la insulina a nivel de otros órganos como el ovario y la suprarrenal.

Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

El tratamiento de las adolescentes con SOP debe contemplar objetivos a corto y largo plazo, incluyendo la mejora de su imagen corporal y la autoestima [2]. La paciente debe conocer la posible asociación del síndrome con obesidad e insulinorresistencia, siendo nuestro objetivo prevenir y evitar el posible desarrollo del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico.

Resulta fundamental modificar el estilo de vida de las pacientes, insistiendo en cambios en sus hábitos de alimentación e incremento del ejercicio. La pérdida de un 5-10% de peso en las pacientes adultas con SOP y sobrepeso se traduce en muchos casos en la recuperación de la regla y la aparición de ciclos ovulatorios [8]. (Fig. 4).

El tratamiento farmacológico de elección para el control de los síntomas y signos del SOP son los anticonceptivos orales, especialmente cuando las pacientes solo presentan irregularidades menstruales.

Cuando el motivo de consulta principal sea el hirsutismo o el acné, además de indicar la aplicación de medidas cosméticas, utilizaremos anticonceptivos que contengan un antiandrógeno (en España, acetato de ciproterona). El efecto de los anticonceptivos orales sobre las reglas y el acné es evidente en 1-3 meses, sobre el hirsutismo a los a los 6-9 meses. Para destruir los folículos afectados es necesario utilizar electrolisis o láser. El tratamiento debería ser continuado durante al menos 2 años, aunque muchas mujeres

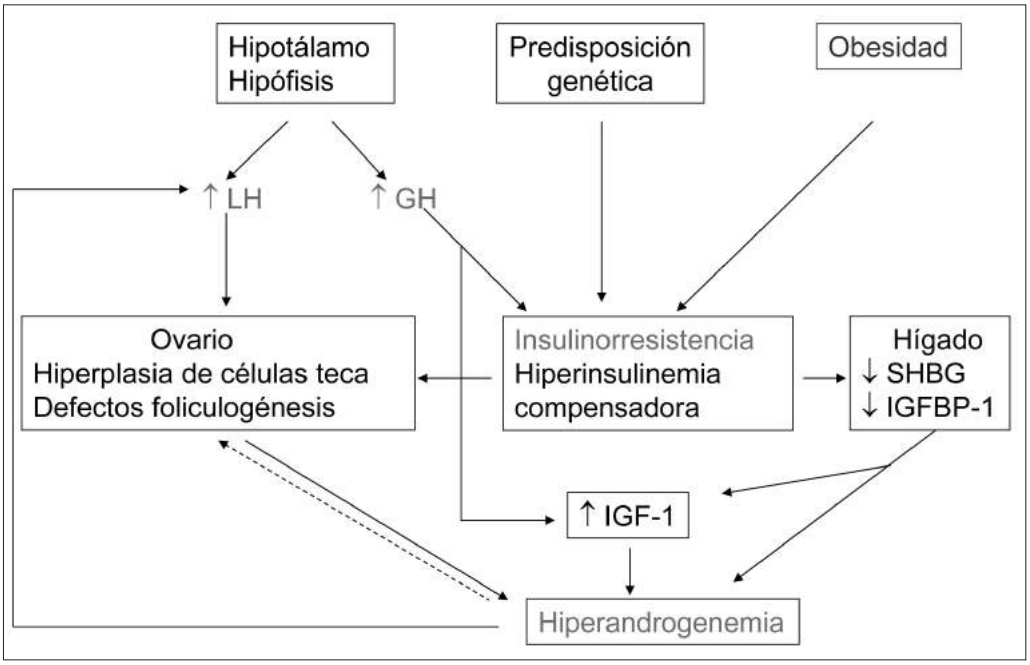


Figura 4. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (recomendaciones publicadas por la EndocrineSociety) [8].

requieren tratamiento de forma indefinida. No existen criterios aceptados para el uso de metformina, aunque este fármaco mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con SOP e hiperinsulinemia u obesidad [8]. La metformina puede resultar indicada en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa, acantosis nigricans o con antecedentes familiares de diabetes tipo 2, aunque no existen estudios a largo plazo que demuestren los resultados y no es eficaz en el tratamiento del hirsutismo. También podría considerarse su uso en pacientes con DM1 y obesidad que requieran la administración de altas dosis de insulina, aunque los datos existentes en la literatura son escasos.

Seguimiento de las adolescentes con SOP

Es fundamental motivar a las adolescentes con SOP y reforzar la importancia de la prevención de los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico.

Se aconseja revisar periódicamente el peso, tensión arterial, niveles de glucosa y lípidos y realizar una sobrecarga oral de glucosa cuando las pacientes presenten anovulación e hiperandrogenismo, acantosis nigricans, obesidad (IMC > 30 kg/m^2) o historia familiar de diabetes tipo 2. La frecuencia con la que habrá que realizar el seguimiento depende del riesgo cardiovascular en cada caso (al menos anual en las pacientes con alto riesgo y cada 3-5 años en pacientes con bajo riesgo). Es importante desaconsejar que adquieran el hábito de fumar.

Bibliografía

1. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diag-

nosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012; 18: 146-70.

2. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print].

3. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Damazi G, Zanotti L. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 1641-50.

4. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010; 16: 51-64.

5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al; Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-45.

6. Ibañez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1237-43.

7. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 63-76.

8. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4565-92.

9. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: P1-29.

10. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes*. 2013; 14: 42-9.

11. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1017-23.

12. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 492-7.

13. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4182-7.

14. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary síndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2250-6.

15. Roldán B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, de la Calle H, Alonso M, García-Robles R, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1297-9.

Papel de la RM en la patología hipotálamo-hipofisaria en la edad pediátrica

Juan S. Martínez San Millán[1], Raquel García Latorre[2]

[1]Sección de Neurorradiología, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
[2]Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

La hipófisis es el órgano encargado, entre otras funciones, de controlar la secreción de hormonas en casi todas las glándulas endocrinas del cuerpo.

Está constituida por dos partes: la *pars glandularis* o adenohipófisis, derivada del *stomodeum*, que produce hormonas (GH, TSH, ACTH, LH, FSH y prolactina), y la *pars nervosa* o neurohipófisis, derivada del diencéfalo, encargada de almacenar y liberar al torrente sanguíneo ADH y oxitocina, producidas en el hipotálamo.

Recuerdo anatómico

La hipófisis se aloja en la silla turca, la excavación central del cuerpo del esfenoides. Constituida por los lóbulos anterior (adenohipófisis), posterior (neurohipófisis) e intermedio, se encuentra unida al hipotálamo por el tallo pituitario [1,2].

Rodeada por delante, detrás y debajo por el marco óseo de la silla turca, límites laterales formados por los senos cavernosos, que contienen la arteria carótida interna, los pares craneales III, IV, VI y las ramas Va y Vb del trigémino, y contenida en su cara superior por el diafragma sellar, una cubierta de duramadre que presenta un orificio por el que pasan el infundíbulo y los vasos del sistema portal hipofisario [1,2].

Tiene importantes relaciones anatómicas con el seno esfenoidal, los senos cavernosos y la cisterna supraselar, incluyendo vía óptica anterior, polígono de Willis e hipotálamo [1,2].

La **adenohipófisis** produce múltiples hormonas, regulada mediante la llegada de factores liberadores procedentes de los núcleos del hipotálamo, que alcanzan el lóbulo anterior por medio del sistema portal hipofisario. La **neurohipófisis**, en cambio, es un órgano de almacén para las hormonas antidiurética y oxitocina, que llegan a ella mediante un mecanismo de transporte axonal desde los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, donde se producen. El **infundíbulo**, constituido por los axones hipotálamo-neurohipofisarios y los vasos del sistema portal hipofisario, se inserta en el punto medio de la unión entre adenohipófisis y neurohipófisis en la cara superior de la glándula, aunque esta localización es variable [1,2].

Su **vascularización** es compleja. El aporte arterial de la neurohipófisis procede de las arterias hipofisarias inferiores, que nacen de los segmentos cavernosos de ambas arterias carótidas internas. La adenohipófisis es irrigada por el sistema portal hipofisario, que nace de las arterias hipofisarias superiores, ramas de las dos arterias carótidas supraclinoideas y comunicantes posteriores. El drenaje venoso fluye hacia ambos senos cavernosos y, desde éstos, a los senos petrosos superiores e inferiores [1,2].

Métodos de imagen

El método básico actual para valorar el eje hipotálamo-hipofisario es la Resonancia Magnética (RM), debido a su gran capacidad de discriminación anatómica y tisular que, además, permite definir la presencia de patología y su naturaleza con gran fiabilidad [2-4].

La Tomografía Computarizada (TC) es el método que se debe usar en pacientes con contraindicación absoluta para la realización de RM, pero solo es útil para el despistaje de tumores hipofisarios, aunque con limitaciones importantes. No aporta información acerca de las alteraciones malformativas del eje hipotálamo-hipofisario y es incapaz de discernir entre los lóbulos anterior y posterior [2].

Debido al pequeño tamaño de la glándula, el grosor de las secciones debe ser muy fino. El protocolo varia en función del centro y de la patología a investigar. Debe estudiarse con equipos de al menos 1,5T de potencia y siempre con antena de superficie de cráneo [2-4].

Los **pacientes con hipopituitarismo congénito** se valoran mediante secciones sagitales de la región sellar en secuencias T1 y T2 y secciones coronales en T1, completadas mediante un estudio dinámico con contraste intravenoso en el plano sagital y cortes sagitales tardíos T1, con las que podremos definir adecuadamente la morfología y tamaño de la adenohipófisis, la posición y señal de la neurohipófisis, la presencia y tamaño del tallo pituitario, el sistema portal hipofisario, la dinámica de la llegada de la sangre y el tamaño y morfología del hipotálamo. La única excepción está constituida por los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, en los que no utilizamos contraste porque no es esperable que aporte datos significativos. Además, es recomendable realizar una revisión de todo el encéfalo en muchos de estos pacientes para descartar anomalías asociadas.

Los pacientes con sospecha de **tumores de la región hipofisaria** son sometidos a un protocolo diferente, consistente en la realización de cortes sagitales T1 y coronales T1 y T2, todos ellos sin contraste intravenoso, complementados con una serie dinámica en el plano coronal, tras administración de contraste, y T1 tardío en el plano coronal, suficientes para demostrar bien cualquier lesión.

Anatomía del eje hipotálamo-hipofisario en imagen

En condiciones normales, en las secuencias T1 sin contraste, la adenohipófisis y el tallo pituitario son isointensos con el córtex cerebral (Figura 1). La neurohipófisis es muy hiperintensa con respecto a la adenohipófisis en el 80-85% de los casos (Figura 1) e isointensa en el resto. Los casos de baja señal de la neurohipófisis (15-20% de los casos) pueden corresponder a variante anatómica, transección traumática o quirúrgica del infundíbulo y a compresión del mismo. Casi el 100% de los pacientes con diabetes insípida presenta neurohipófisis con baja señal [2-5].

La señal de la adenohipófisis es hiperintensa e indistinguible de la neurohipófisis en

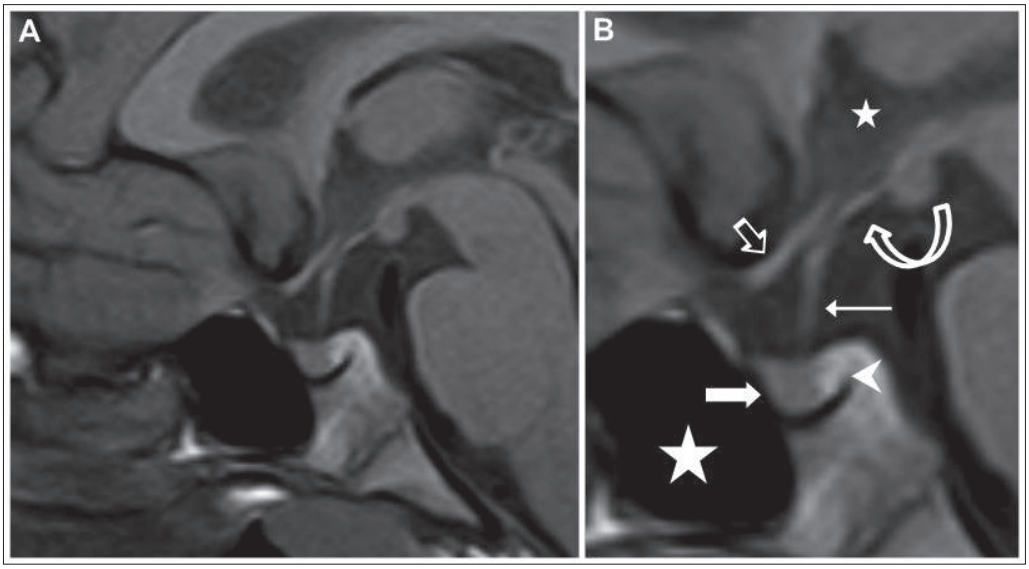


Figura 1. **Anatomía normal en RM**. Corte sagital de línea media en secuencia spin-echo ponderada en T1 (A) e imagen magnificada (B), en el que se distinguen la adenohipófisis (flecha blanca gruesa), la neurohipófisis con su brillo normal (cabeza de flecha), el tallo pituitario (flecha fina), el seno esfenoidal (estrella grande), el quiasma óptico (flecha recta hueca), el túber cinereum (flecha curva hueca) y el III ventrículo (estrella pequeña).

neonatos y embarazadas. No se conoce la causa exacta, pero se piensa que se debe a intensa síntesis de sustancias en estas circunstancias. En los neonatos se adquiere la señal y volumen normales en torno a las 8-10 semanas de vida [6].

La glándula no suele superar los 3-6 mm de altura hasta el periodo pre-puberal, alcanza los 10-12 mm en las mujeres de esta edad, pero no supera los 7-8 mm en varones, aunque estas medidas oscilan ligeramente según el autor. En las mujeres, vuelve a alcanzar los 12 mm durante embarazo y puerperio. El tamaño de la glándula se reduce progresivamente a lo largo de la vida, sin que se altere la función. Una glándula de menos de 3 mm de altura se considera anormal siempre y, según edad y antecedentes, será considerada hipoplásica o atrófica [6,7]. Se ha intentado introducir el volumen glandular como método ideal para valorar hipoplasia y atrofia glandular, pero se ha mostrado menos válida que los valores de la altura glandular hasta la actualidad.

En condiciones normales, el infundíbulo debe ser fino y liso, con realce intenso, homogéneo y algo precoz con respecto a la adenohipófisis, y no debe superar nunca los 2mm de diámetro en las secciones transversales [6,7] (Figura 1).

Los estudios dinámicos nos demuestran que la adenohipófisis presenta un realce intenso, progresivo y secuencial. La neurohipófisis, por su alta señal original, evidencia un realce menos intenso, discretamente precoz con respecto al lóbulo anterior. Sin embargo, en los casos en que la señal basal del lóbulo posterior es baja, su realce no difiere del que presenta la adenohipófisis. En condiciones normales, el inicio del realce en el infundíbulo y en el penacho vas-

cular de la hipófisis, situado en la inserción hipofisaria del tallo pituitario, debe ser sincrónico con la aparición de contraste en las venas cerebrales internas. Se interpretará como retraso el realce tardío de las estructuras infundíbulo-hipofisarias con respecto a esas venas. Desde el penacho vascular, el contraste se distribuye de forma progresiva por el resto de la glándula hasta que alcanza una señal homogénea que no permite distinguir entre los lóbulos anterior y posterior. El lavado se produce en tiempos relativamente precoces. Los estudios dinámicos nos permiten valorar la evolución temporal del realce, visualmente y mediante la elaboración de curvas señal-tiempo de las estructuras que nos interesen, con lo que podemos analizar de forma indirecta la dinámica del paso de la sangre por cada una de ellas [8,9].

El hipotálamo es pequeño y no realza en situaciones fisiológicas por la presencia de barrera hematoencefálica. Casi siempre son discernibles los recesos infundibular y quiasmático del tercer ventrículo, importantes marcadores anatómicos de la región [10] (Figura 1).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la patología de la región hipotálamo-hipofisaria varían en función de su naturaleza. Puede manifestarse como hiposecreción (hipopituitarismos congénitos, tumores, lesiones pseudotumorales) o hipersecreción (tumores). Pueden acudir por cefaleas, hipertensión intracraneal, alteraciones visuales y campimétricas, parálisis de pares oculomotores y otros síntomas muy variables [2,11]. Los procesos más frecuentemente estudiados durante infancia y adolescencia son los **hipopituitarismos congénitos** y la **diabetes insípida central**, seguidos de lejos por las **lesiones tumorales y pseudotumorales**, entre los que se incluyen adenomas, craneofaringiomas, disgerminomas, hamartomas, lesiones inflamatorias y otras [2,11].

Hipopituitarismos no tumorales

Podemos clasificar los hipopituitarismos de la infancia según el momento en que se identifiquen (**congénitos/adquiridos**), en función de la causa (**tumorales/no tumorales**) o según se originen en la adenohipófisis **(deficiencia pituitaria anterior)** o en la neurohipófisis **(deficiencia pituitaria posterior)** [12].

Deficiencias de hormonas de la adenohipófisis

La enfermedad adenohipofisaria congénita consiste con mayor frecuencia en un déficit aislado de GH, aunque puede asociar otras deficiencias hormonales y relacionarse con anomalías genéticas y malformaciones más o menos complejas [12]. Pueden identificarse otros déficits aislados, como el hipogonadismo hipogonadotrópico [2].

El papel de la RM es básico en el estudio y clasificación de estos pacientes mediante la detección de las anomalías morfológicas del eje hipotálamo-hipofisario [12-15]. Se han encontrado firmes correlaciones entre el fenotipo (hormonal y morfológico) y el genotipo. Hoy se sabe que el tipo de deficiencia y su pronóstico van a diferir según la morfología del eje hipotálamo-hipofisario, por lo que es conveniente que los pacientes con déficit hormonal hipofisario, confirmado o razonablemente sospechado, se estudien mediante RM, por ser la única prueba que demuestra su morfología y vascularización "in vivo". Los fenotipos identificados mediante la inspección de los pacientes, los estudios de imagen y los análisis endocrinológicos ayudan a establecer el diagnóstico de forma precoz, a definir el manejo del cuadro, a establecer un pronóstico y a emitir consejo genético [14].

La **adenohipófisis** puede aparecer normal, hipoplásica (menor de 3 mm de altura) o, en mutaciones raras, aumentada de tamaño. La altura de la glándula debe ser valorada siempre en función del estado del desarrollo puberal del paciente [12-15]. Se piensa que la altura de la hipófisis está directamente relacionada con los niveles de GH, ya que las células que la producen son las más abundantes en la adenohipófisis, pero no se ha encontrado correlación entre su tamaño y la severidad del déficit hormonal. Se puede encontrar una glándula variablemente hipoplásica tanto en pacientes con déficits aislados de GH como en los que presentan déficits hormonales múltiples, por lo que es un hallazgo inespecífico. También sabemos que la prevalencia de una adenohipófisis de tamaño normal (Figura 2A) es doble en pacientes con déficit aislado de GH y que, en estos casos, la glándula puede alcanzar la altura normal una vez completado el desarrollo puberal espontáneo. En los déficits hormonales múltiples es raro que el tamaño de la adenohipófisis sea normal, apreciándose una clara tendencia a la hipoplasia (Figuras 2B-D y 3A-B) [14].

La **neurohipófisis** puede aparecer en su localización habitual (Figura 2A), pero puede también ser ectópica y localizarse en cualquier posición a lo largo del tallo pituitario (Figuras 2B-D y 3A-B). Es preciso describir su localización exacta, porque cuanto más

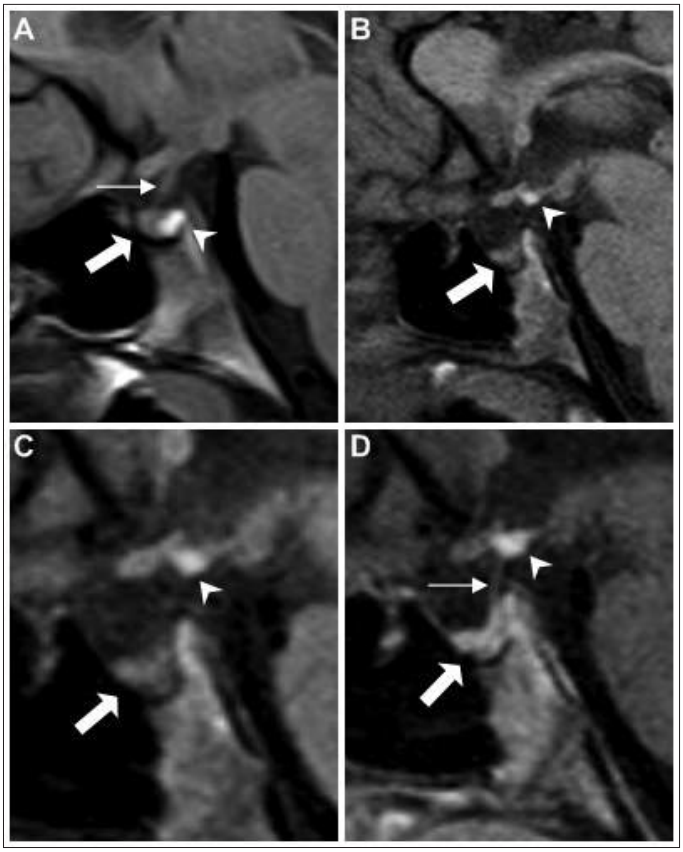


Figura 2. **Déficit aislado de GH (2A)**. Corte sagital de línea media en secuencia spin-echo ponderada en T1. Adenohipófisis (flecha blanca gruesa), neurohipófisis (cabeza de flecha) y tallo pituitario (flecha fina), normales. **Déficit de GH y TSH (2B-D)**. Corte sagital de línea media en secuencia spin-echo ponderada en T1 (**2B**). Cortes sagitales de secuencia dinámica, previo (**2C**) y tras administración de contraste paramagnético (**2D**), que demuestran una adenohipófisis pequeña (flecha blanca gruesa), una neurohipófisis ectópica con su brillo normal (cabeza de flecha blanca) y un tallo pituitario (flecha fina) no visible en los estudios sin contraste (2B-2C) y visible tras la administración de gadolinio intravenoso (2D), que representa el sistema portal hipofisario.

alta se encuentre, mayor será el déficit de GH y mejor la respuesta al tratamiento [12-15]. Si el tallo pituitario es hipoplásico pero visible (Figuras 2C-D), la neurohipófisis se puede localizar en cualquier punto. Si el tallo no es visible, el lóbulo posterior de la hipófisis se localizará invariablemente en la eminencia media del hipotálamo (Figura 3A-B). Las implicaciones de su localización ectópica no son bien conocidas, pero se ha visto que pacientes con tallo visible y neurohipófisis ectópica, pueden recuperar la capacidad para segregar GH en la edad adulta, una vez completada la terapia, mientras que si la ectopia se sitúa en la eminencia media, el déficit va a persistir de forma severa para siempre. La ectopia del lóbulo posterior se asocia con frecuencia a hipoplasia de la adenohipófisis (Figuras 2B-D y 3A-B), más frecuentemente si el tallo no es visible. Los estudios dinámicos en pacientes con ectopia del lóbulo posterior e hipoplasia del lóbulo anterior han demostrado preservación parcial del sistema vascular portal en algunos casos. Existe controversia respecto al origen de las ectopias de neurohipófisis asociadas a tallo pituitario no visible, pero la presencia ocasional de malformaciones cerebrales asociadas y de casos familiares de déficit de GH y ectopia de la neurohipófisis, apoyan la teoría malformativa. Cuando no se visualice el tallo, es obligatorio el uso de contraste, mucho más sensible para demostrarlo. La presencia de una neurohipófisis ectópica es altamente predictiva y específica de déficit de GH [12-15].

Es obligatorio investigar la presencia de otras anomalías cerebrales y sistémicas, ya que el déficit de hormonas hipofisarias puede formar parte de síndromes. Se pueden asociar anomalías cerebrales, craneofaciales, oculares, cardiacas, renales, intestinales, cutáneas y de las extremidades. Entre las anomalías cerebrales, podemos encontrar hipoplasia de los fascículos ópticos, malformación de Chiari, agenesia parcial/completa del cuerpo calloso (Figura 3B), estenosis del acueducto de Silvio, agenesia parcial/completa del septum pellucidum, persistencia del conducto craneofaríngeo y otras. Los pacientes que asocian anomalías de la línea media y déficit de GH asociado a hipoplasia hipofisaria y/o neurohipófisis ectópica responden mejor al tratamiento con hormona de crecimiento que los que tienen una glándula normal o solamente hipoplásica [12-15].

El **tallo pituitario** puede ser normal, delgado (Figura 2A), no discernible (Figuras 2C y 3A-B) o muy largo. A mayor alteración del tallo hipofisario, más complejos y cuantitativos serán los déficits hormonales. Si no es visible, es imprescindible valorar la existencia del sistema portal hipofisario mediante la realización de una serie dinámica en el plano sagital con contraste paramagnético (Figura 2D) y determinar si el curso dinámico del realce de la hipófisis es adecuado. Si no se identifica el sistema portal (Figura 3), el riesgo de déficit multihormonal se multiplica por veintisiete. Si asocia ectopia de la neurohipófisis se añade otro 26% [12-15].

Los pacientes con adenohipófisis normal o hipoplásica suelen presentar déficit aislado de GH si el infundíbulo y la neurohipófisis son normales [12-15] (Figura 2A).

Los pacientes con la triada caracterizada por infundíbulo anómalo, hipoplasia del lóbulo anterior y neurohipófisis ectópica (Figura 3), suelen presentar déficits hormonales múltiples, permanentes, y pueden asociar otras anomalías congénitas del sistema nervioso central y sistémicas [12-15].

Uno de los síndromes mejor conocidos en este contexto es la **displasia septo-óptica**" o **síndrome de De Morsier**, causado por un insulto cerebral inespecífico que altera el desarrollo de las vesículas ópticas y otras estructuras con origen en el diencéfalo, que

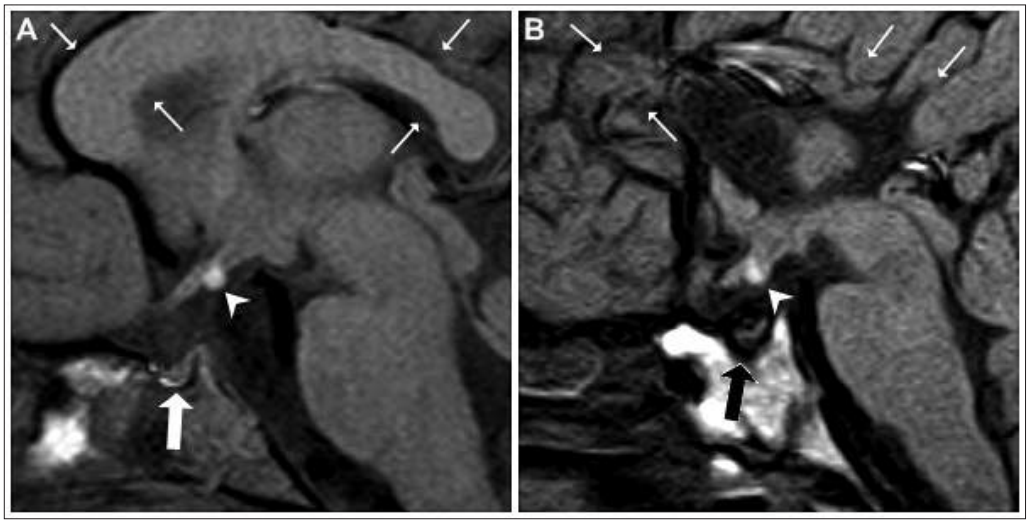


Figura 3. **Panhipopituitarismo**. Cortes sagitales de línea media en secuencia spin-echo ponderada en T1, sin contraste intravenoso. **Varón de 6 años de edad (3A)** con hipoplasia de la adenohipófisis (flecha blanca gruesa), neurohipófisis ectópica (cabeza de flecha blanca), infundíbulo no visible y cuerpo calloso normal (flechas finas). **Varón de 9 años de edad (3B)** con hipoplasia de adenohipófisis (flecha negra gruesa), neurohipófisis ectópica (cabeza de flecha blanca), infundíbulo no visible y agenesia de cuerpo calloso (flechas finas).

se manifiesta con hipoplasia/agenesia de fascículos, quiasma y cintillas ópticas, trastornos de la migración neuronal, agenesia parcial o completa del septum pellucidum y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, con déficits hormonales múltiples y alteraciones morfológicas en silla turca, adenohipófisis, neurohipófisis y tallo pituitario [12-15].

El **hipogonadismo hipogonadotrópico** puede presentarse de forma aislada o asociado al **síndrome de Kallman**. En ambos casos, los estudios morfológicos de la hipófisis suelen ser normales, aunque se ven casos de hipoplasia moderada de la adenohipófisis, sin otras alteraciones morfológicas. Los estudios de esta patología no requieren contraste paramagnético. En el síndrome de Kallman debe extenderse el examen a la lámina cribosa, con la finalidad de demostrar la ausencia de los bulbos olfatorios que presentan estos pacientes. También pueden asociar anomalías faciales, encefálicas y sistémicas [12-15].

Deficiencias de hormonas de la neurohipófisis

El déficit hormonal típico de malfuncionamiento del eje hipotálamo-neurohipofisario es la llamada **diabetes insípida** (DI) **de origen central**, secundaria a déficit de hormona antidiurética, un cuadro muy raro en niños. La mitad de los casos son de naturaleza idiopática. En el resto se identifican causas orgánicas (histiocitosis de células de Langerhans, germinomas, craneofaringiomas, implantes de tumores primarios del SNC o sistémicos, traumatismos, etc). Algunos casos son de presentación familiar [2,4,5].

El hallazgo más frecuente en RM es la ausencia de la señal brillante habitual de la neurohipófisis (Figura 4A), un marcador

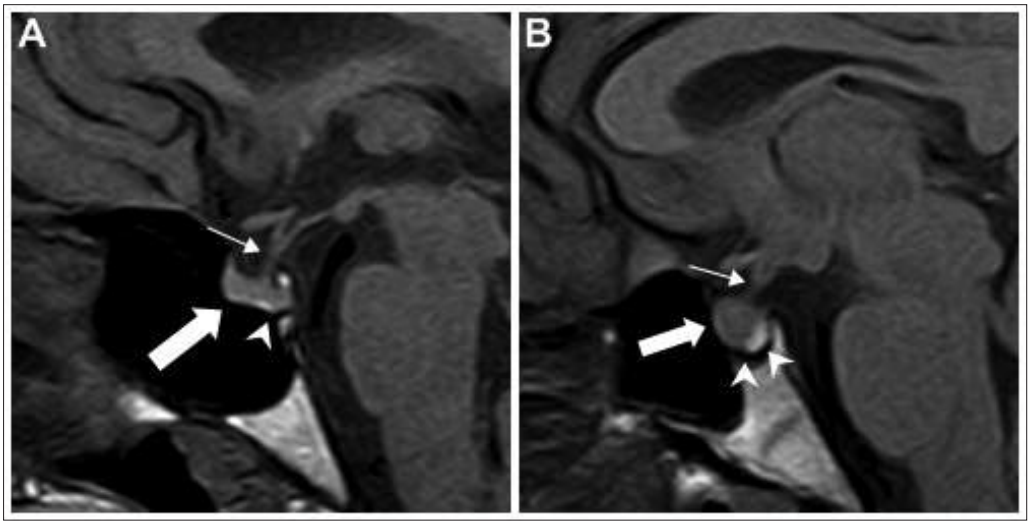


Figura 4. **Diabetes insípìda. (A)** Corte sagital de línea media en secuencia spin-echo T1, sin contraste intravenoso, correspondiente a adolescente con diabetes insípida idiopática, en el que se aprecian una adenohipófisis (flecha blanca gruesa) y un tallo pituitario (flecha blanca fina) normales, pero el brillo normal de la neurohipófisis ha desaparecido y su señal es idéntica a la del lóbulo anterior (cabeza de flecha blanca); **(B)** Corte T1 sagital de línea media, sin contraste intravenoso, correspondiente a niña preadolescente con forma familiar de diabetes insípida en la que adenohipófisis (flecha blanca gruesa), neurohipófisis (cabezas de flecha) y tallo pituitario (flecha fina) son normales.

muy sensible de DI central, aunque con excepciones: la forma familiar de DI (Figura 4B) y la hipernatremia neurogénica crónica (en niños con anomalías de la línea media: agenesia del septum pellucidum, agenesia/hipoplasia del cuerpo calloso y holoprosencefalia, entre otros), en las que se mantiene la señal normal [4].

La adenohipófisis tiende a ser normal en pacientes con DI central, pero es hipoplásica en algunos casos, frecuentemente asociada a engrosamiento del infundíbulo y a déficit de GH y/o TSH. La asociación de panhipopituitarismo es muy poco frecuente. A veces está aumentada de tamaño, dato muy sugestivo de germinoma intraselar y suele asociar engrosamiento del tallo pituitario [15] (Figura 5).

En ausencia de otras anomalías, el tallo pituitario puede ser normal (menor de 2 mm de diámetro transverso) o grueso (si excede los 2 mm de diámetro transverso). Para su adecuada valoración es imprescindible la administración de gadolinio. El engrosamiento del tallo hipofisario puede ser difuso y tubular o focal y nodular. Se identifica en aproximadamente un tercio de los niños con formas idiopáticas de DI central, pero este engrosamiento puede observarse en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y también ser el primer signo del desarrollo de germinomas, por lo que debe realizarse un seguimiento estrecho mediante métodos de imagen y determinación de marcadores tumorales, recomendándose un estudio anual durante al menos 3-5 años y marcadores tumorales cada 3-6

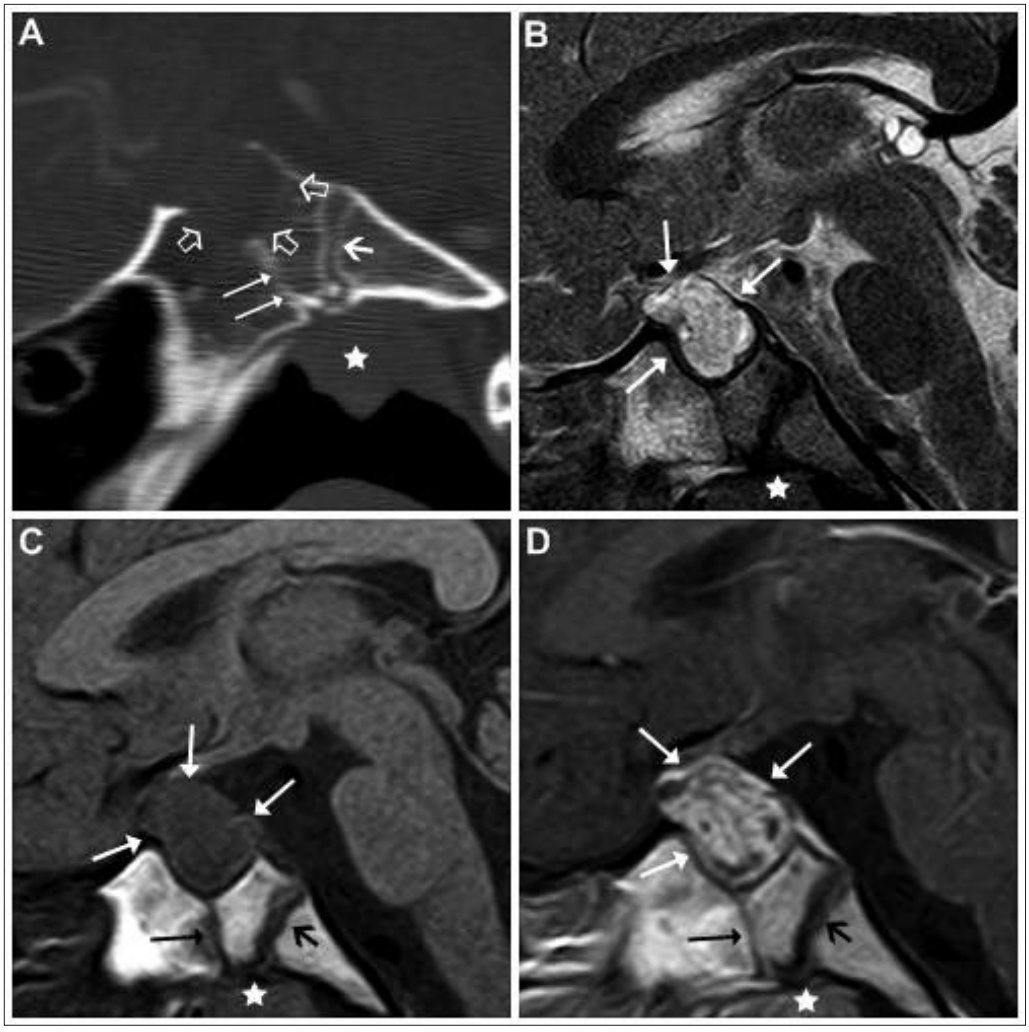


Figura 5. Varón de 8 años de edad con cefaleas, panhipopituitarismo y diabetes insípida. Adenoides (estrellas). La figura **5A** es una reconstrucción sagital de TC en línea media, que demuestra la persistencia del conducto craneofaríngeo (flechas blancas largas), diferenciable de la sincondrosis esfeno-occipital (flecha blanca corta) y desmineralización de la cortical ósea del suelo de la silla turca (flechas huecas). La figura **5B** corresponde a una RM con un corte sagital de línea media en secuencia ponderada en T2, que pone en evidencia una lesión intra/supraselar de alta señal homogénea (flechas). Las figuras **5C** y **5D** son cortes sagitales de línea media en secuencias T1, sin gadolinio intravenoso y tras administración del mismo respectivamente, en las que se aprecia una gran masa intrasellar que correspondió a un germinoma (flechas blancas). La flecha larga negra señala el conducto craneofaríngeo y la corta indica la sincondrosis esfeno-occipital.

meses durante ese periodo, ya que la historia natural de la DI central con infundíbulo engrosado es impredecible y está descrito el desarrollo de esta patología en el transcurso de ese periodo. Se recomienda no biopsiar el tallo pituitario si su diámetro no supera los 7mm, siempre que el contorno del mismo esté bien delimitado [16,17].

Lesiones tumorales y pseudotumorales

Muchas patologías tumorales y pseudotumorales pueden afectar a la región hipotálamo-hipofisaria pero son poco frecuentes en la infancia. Sus manifestaciones clínicas son muy variables en función de la naturaleza de la patología y sus variables [2,10].

Los **adenomas** son poco frecuentes en este grupo de edad. Entre los tumores primarios que más veces identificamos en infancia y adolescencia están los productores de GH, prolactina y ACTH. Se suele tratar de microadenomas (menores de 10 mm) (Figura 6A), que son lesiones hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2 e hipointensas en T1, bien delimitadas, con realce y lavado tardíos con respecto a la glándula normal. Los estudios dinámicos, preferiblemente en el plano coronal, son imprescindibles [18]. Los microadenomas más difíciles de demostrar son los productores de ACTH, y requieren frecuentemente estudios hormonales con tomas en los senos venosos. Pueden alcanzar un gran volumen, por lo que pasan a denominarse macroadenomas (mayores de 10 mm) y pueden comprimir el quiasma óptico, crecer en el seno esfenoidal, invadir los senos cavernosos, englobando la arteria carótida interna y sufrir sangrados espontáneos (apoplejía pituitaria) que pueden poner en peligro la visión e incluso la vida del paciente. También pueden ser tumores no productores de hormonas, que se diagnostican de forma tardía [2,18].

En casos de hipopituitarismo asociado a hipófisis grande, debemos pensar en **germinomas** (Figuras 5) y otros tumores de células germinales, por lo que se debe determinar la presencia de marcadores que permitan confirmar el diagnóstico. Suele tratarse de grandes masas hipofisarias y/o suprasellares primarias o secundarias a procesos de otras localizaciones, como la glándula pineal [19].

Los **quistes de la hendidura Rathke** (Figura 6B), originados a partir de restos de la bolsa de Rathke, son relativamente frecuentes. Según su tamaño, pueden ser puramente sellares o sellares y suprasellares. Están muy bien delimitados, con señal variable en función de la composición de su contenido. Pueden ser difíciles de diferenciar de adenomas hipofisarios e incluso de la apoplejía pituitaria [20].

Los **craneofaringiomas** son lesiones relativamente frecuentes. Menos del 10% son puramente intrasellares (Figura 6C), y pueden ser intrasellares y suprasellares (Figura 6D), puramente suprasellares o estar incluidos dentro del tercer ventrículo. Admite dos tipos histológicos: adamantimomatoso y papilar. El segundo es completamente sólido y presenta realce intenso y homogéneo, pero es más frecuente en adultos. El primero es más frecuente en la infancia y adolescencia, aunque presenta un pico de presentación en edades tardías. Puede ser puramente quístico (Figura 6C) o parcialmente quístico y sólido (Figura 6D), con señal muy variable en los quistes, en función de su contenido, y realce heterogéneo en las áreas sólidas. Con TC pueden demostrarse frecuentemente calcificaciones en las paredes de los quistes y en las áreas sólidas [2].

Los **hamartomas** (Figura 7A) son lesiones sólidas poco frecuentes, que se suelen localizar en el túber cinereum y pueden aso-

ciar crisis gelásticas y pubertad precoz. Se presentan como lesiones muy características, con intensidad de señal similar a la de la sustancia gris, que no experimentan realce, localizadas entre el infundíbulo hipofisario y los tubérculos mamilares. Aunque no son verdaderos tumores, pueden crecer [21].

Los **pituicitomas** [22] y los **tumores de células granulares** [2] son tumores benignos muy poco frecuentes en la infancia y de aspecto muy característico.

El **glioma hipotálamo-quiasmático** es un tumor de bajo grado, y representa un 15% de los tumores supratentoriales en niños. Se suele acompañar de alteraciones visuales y disfunción endocrina. Pueden encontrarse en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, en cuyo caso son de curso más indolente. Pueden permanecer estacionarios largo tiempo o crecer lentamente. También se han descrito casos de regresión espontánea. La RM es el método de elección para su estudio, ya que demues-

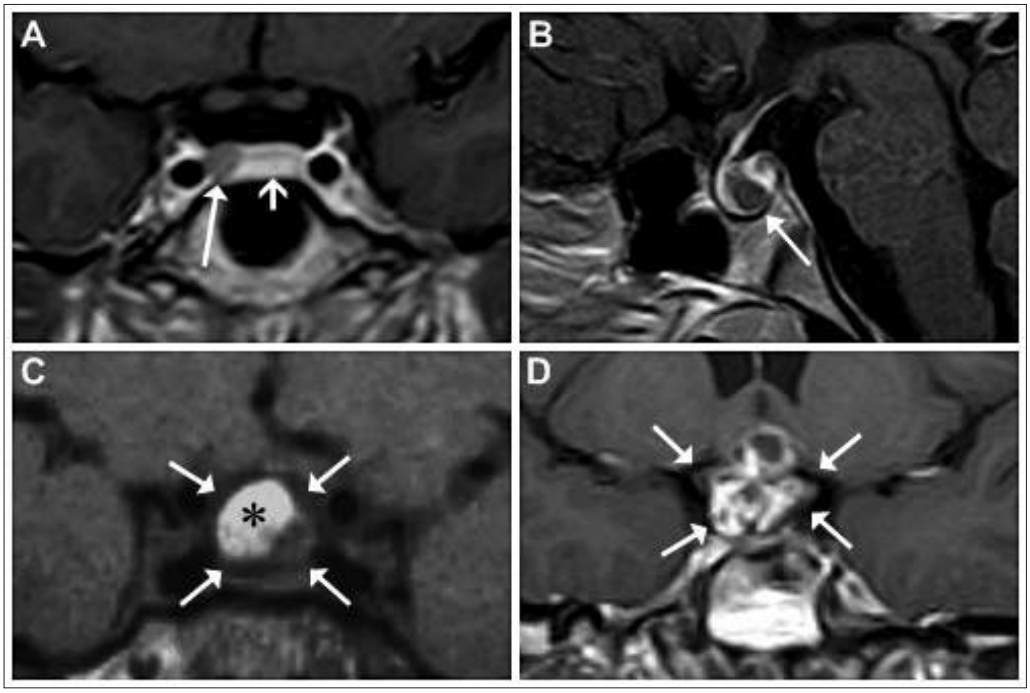


Figura 6. **La figura 6A** es un corte coronal de la hipófisis en secuencia T1 tras la administración de gadolinio intravenoso, que corresponde a un **prolactinoma** (flecha blanca larga) en un varón preadolescente. La hipófisis normal (flecha blanca corta) realza mucho más que los microadenomas en fases precoces. La **figura 6B** es un corte sagital de la hipófisis en secuencia T1 tras la administración de gadolinio intravenoso, que corresponde a un **quiste de Rathke** (flecha blanca). La **figura 6C** es un corte coronal de la hipófisis en secuencia T1, sin administración de contraste, que corresponde a un craneofaringioma quístico puramente intrasellar (flechas) en un varón de 16 años con déficit de GH y muestra una señal alta típica (asterisco pequeño negro). La **figura 6D** es un corte coronal de la hipófisis en secuencia T1, tras la administración de gadolinio, que corresponde a un craneofaringioma sellar y suprasellar multiquístico (flechas) en una niña de 14 años con panhipopituitarismo.

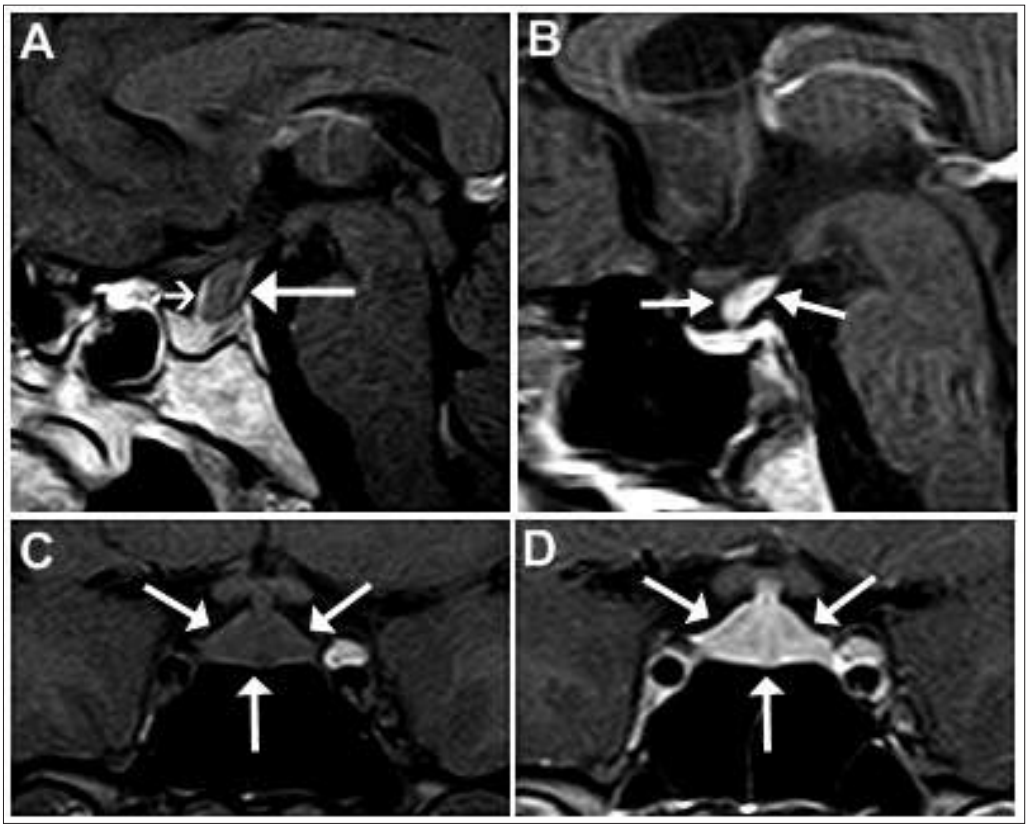


Figura 7. La **figura 7A** es un corte sagital de la hipófisis en secuencia T1 tras la administración de gadolinio intravenoso, que corresponde a un **hamartoma del túber cinereum** (flecha blanca larga) en un varón de 15 años con diabetes insípida. Nótese el infundíbulo, con realce lineal (flecha blanca corta) rechazado en sentido anterior. La **figura 7B** es un corte sagital de la hipófisis en secuencia T1 tras la administración de gadolinio intravenoso, que corresponde a un varón de 8 años de edad con diabetes insípida secundaria a histiocitosis de células de Langerhans (flechas blancas). Las **figuras 7C y 7D** son cortes coronales de la hipófisis en secuencia T1, sin y tras administración de contraste paramagnético en una adolescente que debutó con cefaleas y múltiples déficits hormonales. Se trata de una hipofisitis linfocitaria (flechas) con su aspecto típico de aumento de volumen de la adenohipófisis, con forma de tienda de campaña y realce homogéneo y precoz.

tra muy bien los componentes orbitario, intracanalicular e intracraneal, además de su posible extensión a lo largo de la vía óptica. Presentan baja señal en T1 y alta en T2, pueden ser heterogéneos y presentar quistes y necrosis. Tras la administración de gadolinio, se observa un realce intenso y homogéneo, salvo en casos con quistes y necrosis [2,10].

Ocasionalmente, se pueden localizar **implantes infundibulares** de tumores primarios del SNC [ependimomas, germinomas, meduloblastomas], que pueden manifestar-

se con DI, ausencia de señal de la neurohipófisis y realce nodular o difuso del tallo pituitario [2].

Las **metástasis hipofisarias**, relativamente frecuentes en series de necropsia en adultos, son muy raras durante la infancia y se demuestran pocas veces en estudios de imagen. Pueden limitar su crecimiento a la hipófisis o extenderse a lo largo del infundíbulo hasta alcanzar el hipotálamo. Son lesiones sólidas y de señal similar a la de la sustancia gris, pero pueden presentar necrosis y hemorragia. Realzan de forma variable [2,10].

La **histiocitosis de células de Langerhans**, antigua histiocitosis X, es una enfermedad infantil y se manifiesta frecuentemente con tallo pituitario engrosado (Figura 7B), diabetes insípida y lesiones óseas muy características, con márgenes biselados [23].

Los **quistes aracnoideos**, **dermoides** y **epidermoides** pueden localizarse en la región suprasellar, sellar y parasellar y comprimir las estructuras hipotálamo-hipofisarias [2].

La **hipofisitis linfocitaria benigna** puede afectar a adenohipófisis, neurohipófisis y tallo hipofisario. Es una inflamación crónica, con engrosamiento difuso del infundíbulo, a veces asociada a engrosamiento de adenohipófisis y/o neurohipófisis. Más frecuente en mujeres post-parto, puede presentarse también durante la edad infantil y juvenil, pudiendo ocasionar problemas de diagnóstico diferencial. Entre otras manifestaciones clínicas, puede ocasionar panhipopituitarismo, hipopituitarismo parcial y diabetes insípida [24] (Figuras 7C-D).

Ocasionalmente, podemos encontrar **anomalías vasculares** congénitas y adquiridas que pueden localizarse en el interior de la silla turca y comprimir la glándula hipofisaria. El caso más típico es la **arteria trigeminal persistente**, una de cuyas variantes puede introducirse en la silla turca, atravesar el dorso sellar y restablecer la normalidad en el calibre de una arteria basilar hipoplásica. Se han descrito casos de hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario por esta anomalía [25].

Bibliografía

1. Williams PL, Warwick R, Dyson M et al. The hypophysis cerebri. In: Gray´s Anatomy, 37th edition. New York. Churchill Livingstone (1989):1451-1456.

2. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the pituitary. *Radiol Clin N Am* (2011) 49: 549-571.

3. Fujisawa I, Asato R, Nishimura K et al. Anterior and posterior lobes of the pitutitary gland: assessment by 1.5T MR imaging. *J Comput Assist Tom* (1987) 11:214-220.

4. Colombo R, Berry I, Kucharczyk J et al. Posterior pituitary gland: appearance in normal MRI in normal and pathological states. *Radiology* (1987) 165:481-485.

5. Kurikawa H, Fujisawa I, Nakano Y et al. Posterior lobe of the pituitary gland: correlation between signal intensity on T1-weighted MR images and vasopressin concentration. *Radiology* (1998) 207:79-83.

6. Tien RD, Kucharczyk J, Bessette J, Middleton M. MR Imaging of the pituitary gland in infants and children: changes in size and MR signal with growth and development. *AJR* (1992) 158:1151-1154.

7. Elster AD, Chea MYM, Williams DW, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of phys-

iologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* (1990) 174:681-685.

8. Tien RD. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on GD-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *AJR* (1992) 158:651-654.

9. Maghnie M, Genovese E, Aricó M et al. Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy: dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus and Langerhans histiocytosis. *Radiology* (1994) 193:493-499.

10. Saleem SN, Said AHM, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *RadioGraphics* (2007) 27:1087-1108.

11. Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *RadioGraphics* (2012) 32:499-516.

12. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. Clinical Endocrinology (2009) 71: 376-382.

13. Kalina MA, Kalina-Faska B, Gruszczynska K et al. Usefulness of magnetic resonance findings of the hypothalamic-pituitary region in the management of short children with growth hormone deficiency: evidence from a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* (2012) 28: 121-127.

14. Iorgi ND, Allegri AEM, Napoli F et al. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clinical Endocrinology* (2012) 76:161-176.

15. Garel C, Léger J. Contribution of Magnetic Resonance Imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* (2007) 67:194-202.

16. Turcu AF, Erickson BJ, Lin E et al. Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98:1812-1818.

17. Hamilton BE, Salzman KL, Osborn AG. Anatomic and pathologic spectrum of pituitary infundibulum lesions. *AJR* (2007) 188:W223-232.

18. Rand Th, Lippitz P, Kink E et al. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging. *European Journal of Radiology* (2002) 41:131-135.

19. Jaing TH, Wang HS, Hung IJ et al. Intracranial germ-cell tumors: a retrospective study of 44 children. *Pediatr Neurol* (2002) 26:369-373.

20. Naylor MF, Scheithauer BW, Forbes GS et al. Rathke cleft cysts: CT, MR and pathology of 23 cases. *J Comput Assist Tomogr* (1995) 19:853-859.

21. Amstutz DR, Coons SW, Kerrigan JF et al. Hypothalamic hamartomas: correlation of MRI and spectroscopic findings with tumor glial content. *AJNR* (2006) 27:794-798.

22. Chakrabort A, Mahadevan A, Govindanc K. Pituicytoma: report of three cases with review of literature. *Pathology-Research and Practice* (2013) 209:52-58.

23. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C et al. Craneofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR* (2008) 191:589-597.

24. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* (2006) 9:35-45.

25. Ekinci G, Baltacioglu F, Kilic T et al. A rare cause of hyperprolactinemia: persistent trigeminal artery with stalk-section effect. *European Radiology* (2001) 11:648-650.

XXI Curso Postgrado SEEP

Madrid, 30 y 31 de Octubre de 2015

Genética-molecular

01

Solicitud de estudio genético a partir de la clínica de una displasia ósea poco prevalente

Sofía Galbis Soto.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

Introducción: la disóstosis cleidocraneal (DC) es una displasia esquelética poco prevalente con expresividad clínica variable, y presencia de clavículas hipoplásicas o aplásicas, y retraso en la fusión de las suturas craneales, como datos más característicos. La mutación del gen CBFA1/RUNX2 puede estar en relación con esta patología.

Caso clínico: varón de 2 años con hipocrecimiento. Antecedentes familiares: Padres sanos, primos segundos. Talla diana: 170 cm. Exploración física: Peso 9.750 kg, talla 78,8 cm (-3,76 DS), IMC 15,41 kg/m2 (-0,83 DS). Dehiscencia de suturas craneales, ojos prominentes, hipertelorismo, raíz nasal plana, narinas antevertidas, labio superior escondido, micrognatia, ausencia de segundo incisivo superior derecho, pabellones auriculares de implantación baja, hiperlaxitud articular, hombros caídos con aproximación a línea media, hiperlordosis lumbar, pies y manos pequeños. Tanner I. Exploraciones complementarias: Radiografía de tórax: hipoplasia de clavícula izquierda, ausencia de clavícula derecha, 11 pares de costillas. Radiografía craneal: ausencia de fusión de suturas. Radiografía de cuello: hiperlordosis cervical e hipercifosis torácica. Ortopantografía: distribución anárquica de piezas dentales. Hemograma, bioquímica sanguínea, hormonas tiroideas, serología de celiaca normales. IGF1 28,1 ng/ml (-4,6 DS). Estímulo de GH con clonidina: GH basal 0 ng/ml, pico: 2,6 ng/ml. Estímulo de GH con insulina: GH basal 1 ng/ml, pico 3,56 ng/ml, glucemia basal 85 mg/dl con descenso a 36 mg/dl. Edad ósea: 10 meses para E.C. de 2 años 2 meses (TW2RUS). RM craneal: normal. Inicia

tratamiento con hormona de crecimiento a los 2 años y 6 meses con buena respuesta. Estudio genético en niño: se detecta la mutación c.674G>A(p.Arg225Gln) localizada en heterocigosis en el gen RUNX2. Estudio negativo en los padres.

Conclusión: La DC presenta gran variabilidad en su expresión clínica, pudiendo por tanto ser una entidad infravalorada en su diagnóstico. El diagnóstico es eminentemente clínico y radiológico, pudiendo confirmarse a través de estudio genético.

02
Resistencia a las hormonas tiroideas: una mutación de novo

María Del Mar Galán Requena.
Complejo Hospitalario Torrecárdenas.
Almería.

Introducción
La resistencia a hormonas tiroideas (RTH) es una enfermedad caracterizada por la disminución en la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas, su incidencia es de 1/50.000. La mayor parte de los casos se debe a mutaciones en el gen del Receptor Beta de Hormonas Tiroideas (THRβ) que codifica el receptor nuclear de T3 (TRβ). Un 28% de los casos se debe a mutaciones de novo. El diagnóstico de confirmación requiere la secuenciación del gen TRβ.

Caso
Presentamos el caso de una recién nacida a término que ingresó a las 12 horas de vida por distrés respiratorio e hipertensión pulmonar severa. A los 10 días de vida se observó la presencia de exoftalmos, por lo que solicitó estudio analítico, presentando elevación de T4 y T3 libres (7,77 ng/dl y 17,93 pg/ml, respectivamente) y TSH normal (2,68 µUI/mL). Los anticuerpos anti TPO y antitiroglobulina fueron negativos. La ecografía tiroidea fue normal. Ante la sospecha de RTH se solicitó estudio genético molecular identificando un cambio en heterocigosis en el exón 10 del gen THRβ; (p.F451S), compatible con la RTH. No se evidenció alteración de hormonas tiroideas, ni la presencia de mutación en los progenitores. Actualmente la paciente tiene 2 años de edad, ha permanecido asintomática, con buen desarrollo pondoestatural y psicomotor, sin precisar tratamiento, manteniendo en controles sucesivos elevación de T3 y T4 libres en presencia de TSH normal.

Conclusión
No hemos encontrado en la literatura científica otros casos de RTH debidos a esta mutación, por lo que presentamos un caso de RTH debido a una mutación de novo en el exón 10 del gen THRβ; (p.F451S). La persistente elevación de T4 y T3 libres con TSH normal orientó al diagnóstico. Nuestra paciente tiene una resistencia generalizada a las hormonas tiroideas, que dada la ausencia de clínica no ha requerido tratamiento.

03
Hipertiroidismo neonatal por mutación en THRB. Perfil hormonal tiroideo “MCT8-LIKE” por delecion en 2Q24

Nerea Lacámara Ormaechea.
INGEMM, Hospital Universitario La Paz.
Madrid.

Los pacientes con síndrome Allan-Herndon-Dudley (SAHD) presentan un grave retraso psicomotor e hipotonía causado por mutaciones en el gen MCT8, principal transportador de hormonas tiroideas al sistema nervioso central. El perfil tiroideo típico es T3L elevada, T4L normal/baja y TSH levemente incrementada. Sin embargo, existen pacientes con fenotipo “MCT8-like”

con criterios clínicos y analíticos de SAHD que no presentan mutación en dicho gen. Las nuevas técnicas genético-moleculares nos ayudan a abordar el diagnóstico de estos pacientes.

Caso clínico

Lactante de 13 meses, hijo de padres no consanguíneos de origen chino, seguido en Neuropediatría por retraso psicomotor. En la exploración además destaca marcada hipotonía axial, hiperlaxitud articular, ptosis palpebral. Presenta TSH 5,5-7,5 mU/L, T4L 0,9-1,1 ng/dl, T3 total de 186-262 ng/dl (80-160) junto a CK 595 U/L (39-308), K 5,9 mmol/L (3,5-4,5), bicarbonato 21 mmol/L (22-30). El EEG y la RMN cerebral no muestran alteraciones. EMG, ENG y biopsia muscular descartan miopatías. Ante clínica y perfil tiroideo compatible con SAHD, se realiza secuenciación Sanger del gen MCT8 sin identificarse mutaciones. Posteriormente, un estudio de array-CGH enriquecido en 18 genes implicados en el metabolismo hormonal tiroideo detecta una deleción en heterozigosis de 4,6 Mb en el brazo largo del cromosoma 2 (2q24.1-24.3). Este intervalo delecionado contiene 20 genes, destacando algunos como SLC4A10, PSMD14, TBR1, KCNH7, DPPG4 que han sido previamente relacionados con retraso psicomotor e hipotonía. SLC4A10 codifica un transportador de sodio/bicarbonato que podría causar los niveles bajos de HCO3 y KCNH7, un transportador de potasio, podría originar la hiperpotasemia del paciente. Actualmente, se investiga el gen/genes responsables del perfil tiroideo anormal tipo “MCT8-like”.

Existen pacientes compatibles con SAHD que no presentan mutaciones en MCT8. Describimos una deleción de 20 genes contiguos en la región 2q24.1-24.3 que asocia un fenotipo neurológico y hormonal (T3 alta, T4 baja y TSH elevada) de MCT8-like.

04
Síndrome de Noonan

Beatriz Villafuerte Quispe.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

En el síndrome de Noonan (SN), caracterizado principalmente por rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y talla baja, se han encontrado mutaciones en los genes PTPN11 (más frecuente), SOS (segundo en frecuencia), RAF, KRAS, BRAF, NRAS y SHOC.

Caso clínico

Varón de 2 4/12 años que consulta por hipocrecimiento, rasgos dismórficos, criptorquidia bilateral y estenosis pieloureteral. Intervenido de coartación de aorta y valvuloplastia aórtica a los 2 meses. Además, estenosis mitral y miocardiopatía hipertrófica. Exploración: talla 79,5cm (-3,8DS), talla diana 177,8cm (+0,3DS), IMC 16,69 kg/m2 (-0,02 DS), fenotipo de SN. Estrabismo convergente, desarrollo psicomotor y estudio audiológico normales. Diagnosticado de síndrome de Noonan, se perdió seguimiento entre los 5 y 12 años (talla en -3 DS). En esta edad y dada la atrofia testicular se realizó orquidectomía (testes disgenéticos) con implantación de prótesis testiculares. A los 14 años, talla de -4,8 DS (edad ósea 12,5 años) se inició inducción puberal con testosterona IM. A los 16 años, cuando estuvo disponible, se estudió el gen PTPN11 siendo negativo. Ante estancamiento ponderal con crecimiento de 5,6 cm/año se realizó estudio de celiaca que resultó positivo y tras empezar dieta sin gluten hubo recuperación de peso. A los 17 años se estudiaron los genes RAF1 y KRAS que fueron negativos. Finalmente, cuando estuvo disponible, se estudió el gen SOS1 en donde se demostró mutación missense Met269Thr en el exón 6. El paciente alcanzó talla adul-

ta 156,3 cm (-3,8 DS) e IMC 20,9 kg/m^2. A los 23 años falleció por la noche en la cama de muerte súbita, en probable relación con su miocardiopatía hipertrófica (no se realizó autopsia).

Conclusión

Los pacientes con mutación en el gen SOS1 asocian dismorfias faciales, talla baja menos acusada, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar y menos frecuente miocardiopatía hipertrófica) y retraso psicomotor con menor frecuencia. Presentan habitualmente autoinmunidad tiroidea y la incidencia de enfermedad celiaca es desconocida.

05
Retraso de crecimiento pre y postnatal asociado a mutación en el gen IGF-1 receptor

Marta López Úbeda.
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

La hormona de crecimiento (GH) ejerce su acción a través de la producción hepática de IGF-1, que actúa sobre el cartílago de crecimiento óseo como órgano efector del crecimiento lineal, a través de su receptor (IGF-1R). Se presentan las características clínicas de un niño con baja talla y antecedente de nacer pequeño para la edad gestacional (PEG), tratado con rhGH en el que se identificó una deleción en el gen de IGF-1R.

Caso clínico

Lactante de 13 meses remitido para estudio de baja talla con antecedente de recién nacido PEG: edad gestacional 41+5 SEG, PRN 2690 g (-2,09 SDS), LRN 48 cm (-1,81 SDS), PC 33 cm (-1,74 SDS). Como antecedentes familiares, talla materna 154,4 cm diagnosticada de déficit de Hormona de crecimiento (GH) y talla paterna de 165 cm con antecedente de PEG, y sordera congénita.

A lo largo de la evolución se diagnostica de déficit de GH con niveles normales de IGF1e IGFBP3, iniciándose tratamiento con rhGH a los 6 años y 11 meses. En la tabla 1 se presentan las características clínicas, auxológicas y la respuesta al tratamiento.
Durante su seguimiento se objetiva una escasa respuesta al tratamiento con rhGH, por lo que se suspende temporalmente y se reevalúa, presentando descenso importante de la velocidad de crecimiento. Ante retraso escolar y del lenguaje se solicita estudio genético (CGH-arrays) que identifica una deleción en la citobanda 15q26.3 que afecta al exón 1 del gen IGFR-1. La misma

Tabla 1. Características clínicas, auxológicas, y bioquímicas

	Al diagnóstico	Al inicio del tratamiento		Suspensión tratamiento	Reinicio del tratamiento	Última exploración
Edad cronológica (años)	1,05	6,91	8,2	10,6	12,05	14
Altura SDS	-2,2	-2,91	-2,86	-2,52	-2,93	-2.76
Peso SDS	-3,15	-2,19	-2.02	-1,74	-2,08	-2.34
IMC SDS	-2,81	-1,62	-1.5	-1.38	-1,58	-1.8
PC	-2,09					-2,59
Edad ósea (años)	15 meses	6	7	10	11	12
IGF-1 ng/ml (SDS)	148		413	467	302	595
IGFBP-3 µg/ml (SDS)	3,95		5,02	7	6,6	7.7
rhGH (µg/kg/dia)		27	35		35	41

mutación, se identificó en el padre que presentaba talla baja, antecedente de PEG y sordera congénita.

Conclusiones
Ante la falta de respuesta al tratamiento con rhGH se debe plantear la reevaluación de los pacientes.

La asociación de retraso de crecimiento pre y postnatal asociado a retraso psicomotor y antecedentes familiares de talla baja, se ha asociado a alteraciones del gen de IGF-1R.

06
Diabetes MODY tipo 5

Cristina Mora Palma.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.

La diabetes tipo MODY es un defecto monogénico de herencia AD, debida a alteraciones en la secreción de la insulina. Supone el 1-4% de la diabetes infantil. La tipo5 se produce por mutaciones heterocigotas en el gen HNF1β, siendo muy poco frecuente. Los pacientes asocian diferentes malformaciones, presentando diabetes de forma aislada muy ocasionalmente. La principal forma de presentación son los trastornos renales, especialmente quistes y displasia renal. Pueden encontrarse malformaciones genitales o hepáticas, entre otras. La diabetes suele aparecer en la adolescencia necesitando insulinoterapia de forma temprana. Las mutaciones y deleciones espontáneas son frecuentes.

Presentamos tres pacientes (rango de edad 11-16 años) con diabetes MODY5, seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. En ellos, el estudio genético confirma la mutación en heterocigosis del gen HNF1β.

Presentan desde el periodo neonatal malformaciones renales (displasia y poliquistosis renal). Un caso con antecedente de CIR e hiperinsulinismo.

Entre los 9 y 14 años comienzan a presentar alteración de la glucemia en ayunas, sin asociar síntomas cardinales. En los tres casos el péptido C fue detectable y la autoinmunidad para diabetes negativa. Desde el diagnóstico mantienen cifras de HbA1c entre 5,1-5,8%. En dos pacientes se observa intolerancia a la glucosa a lo largo de su evolución. Dos casos son controlados con medidas dietéticas, en cambio un paciente requiere desde los 10 años insulinoterapia.

En relación a otras alteraciones, un paciente presenta hipertransaminasemia leve y, otro, fibrosis hepática con hipertensión portal recibiendo un trasplante hepato-renal. Ninguno asocia alteraciones genitales y únicamente un caso refiere antecedentes familiares de diabetes.

La mayoría de los pacientes con diabetes MODY5 presentan malformaciones renales, asociando diabetes a partir de la adolescencia. Inicialmente puede ser controlada con medidas dietéticas aunque finalmente suelen requerir insulinoterapia. No es fundamental una historia familiar de afectación renal o diabetes.

07
Diabetes mellitus neonatal, ZFP 57 e hipometilación de loci múltiples

Carolina Jiménez Alcántara.
Hospital Quiron.
Málaga.

Introducción
Las mutaciones recesivas del gen ZFP57 que provocan hipometilación de la región 6q24 suponen una causa poco común de

diabetes mellitus neonatal transitoria (DNT). La importancia del caso deriva en la variabilidad fenotipo-genotipo por la diferente hipometilación entre los loci maternos, y el mosaicismo entre los tejidos del mismo paciente.

Caso clínico

Varón 1.15/30 meses derivado para estudio de hiperglucemias. Antecedentes personales: embarazo controlado sin patología, recién nacido (RN) a término de 39 semanas, 2.300 gramos (-2,1 SDS), 49,5 cm de longitud (-0,28 SDS). Antecedentes familiares: padres consanguíneos, hermana de 5 años aparentemente sana. Se hospitaliza en lugar de origen por RN de bajo peso 5 días para control glucémico sin incidencia. Reingresa a los 22 días de vida por desnutrición, deshidratación e hiperglucemias.

Al ingreso presenta a la exploración física un peso de 2.800 gramos (-2,96 SDS), datos de desnutrición, rasgos faciales toscos, macroglosia, orejas de implantación baja, hernia umbilical reductible e hidrocele derecho. Analíticamente: glucemia capilar de 300 mg/dL, sin cetosis, auto-anticuerpos a DM (anti- insulina, antiGAD, antiIA2), cariotipo y estudio del gen de la subunidad Kir 6,2 de los canales de potasio normales. En la ampliación del estudio genético se observó deleción en gen ZPF57 (6p22) en homocigosis. Se inició tratamiento con insulina lispro 0,25-0,75 UI/dosis (2-5 dosis/día). La evolución del paciente fue favorable con un adecuado desarrollo pondo-estatural, disminución progresiva de insulina hasta suspensión total a los 12 meses de edad. El seguimiento del paciente fue tórpido, presentando a los 4 años de edad situación de prediabetes, glucemia basal alterada (114 mg/dl) y Hb A1c de 6,7%. Nuestro paciente continúa en seguimiento por el riesgo de evolución a DM. El fenotipo tipo Beckwith Wiedeman pudiera asociarse a afectación del gen GRB10.

08
Hipotonía como signo inicial en un caso de hipoplasia suprarrenal congénita

Pablo Ruiz Ocaña.
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción: la hipoplasia suprarrenal congénita es una entidad poco frecuente. Es una de las causas de insuficiencia suprarrenal cuyo debut neonatal se caracteriza por la aparición brusca de vómitos, deshidratación y shock por grandes pérdidas de sal.

Resumen del caso: recién nacido varón de 38+6 semanas de gestación nacido por cesárea programada por posición podálica. Al nacimiento presenta apgar 3-8 sin esfuerzo respiratorio, frecuencia cardiaca menor de 100 lpm e hipotonía generalizada, precisando RCP avanzada.

En la exploración neurológica se aprecia nivel de consciencia normal, hipotonía axial y de los miembros con postura en libro abierto. Reflejos osteotendinosos normales.

Al 5º día de vida, aún con necesidad de ventilación mecánica, presenta cuadro séptico de evolución a shock séptico refractario que precisa expansión con volumen, dobutamina, dopamina, adrenalina y tratamiento corticoideo con mejoría paulatina a lo largo del ingreso. A nivel metabólico, en contexto séptico, se objetiva hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia e hipocortisolismo (0,48 mcg/ml).

Al rehistoriar a la familia refieren antecedentes en la rama materna (tatarabuela con 8 hijos varones fallecidos y dos mujeres vivas que a su vez han tenido algún caso en su descendencia). Se sugiere la posibilidad de hipoplasia suprarrenal congénita con patrón ligado al X, se realiza estudio del eje

suprarrenal, confirmándose mutación del gen DAX1 (localizado en Xp21) e iniciando tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona.

Actualmente buen desarrollo ponderoestatural sin crisis adrenales u otra complicación.

Conclusiones / Comentarios: la hipotonía en este caso ha sido un signo asociado por lo que no debemos olvidar realizar una buena historia clínica y un adecuado diagnóstico diferencial en nuestros pacientes. Esta entidad, de herencia ligada al X, precisa tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona de por vida triplicándose la dosis en procesos intercurrentes. Los varones presentan pubertad tardía por hipogonadismo hipogonadotropo. Las mujeres portadoras no presentan ninguna clínica.

09
Síndrome de Cushing: presentación de un caso clínico

Ana Perea Gutiérrez.
Hospital Infantil La Paz.
Madrid.

El síndrome de Cushing se produce como consecuencia de la exposición prolongada y excesiva a glucocorticoides, por un aumento de la producción de estas hormonas. Es un cuadro raro en la infancia, con una prevalencia de 2-3 casos por cada millón de habitantes. La causa más frecuente es la iatrógena, y dentro de los de etiología endógena, el cuadro más habitual es la secreción excesiva de ACTH hipofisaria.

Presentamos el caso de una adolescente de 11 años y 1 mes, diagnosticada de síndrome de Cushing y seguida en consultas de Endocrinología Pediátrica en un hospital terciario. Refería aumento de peso de forma súbita desde los 8 años, con hiperandrogenismo clínico (pubarquia y axilarquia) desde los 9 años. La paciente consigue disminuir peso progresivamente tras realizar ejercicio físico y medidas dietéticas, llegando a desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria. La velocidad de crecimiento disminuye desde el inicio del cuadro, con una talla inicialmente en percentil 25 que pasa a encontrarse en un percentil menor de 1 (-2,6 DE) dos años y medio después. Además asocia trastorno de conducta y labilidad emocional.

Se comienza el estudio diagnóstico de hipercortisolismo confirmándose con tres determinaciones por encima de 200 mcg de cortisol libre urinario de 24 horas. Se realizó posteriormente un test de supresión con dexametasona a dosis única elevada con disminución del cortisol sérico un 13%, siendo sugestivo de origen hipofisario. Se realiza una RMN hipofiaria sin hallazgos, por lo que se completa el estudio con una RMN abdominal y una gammagrafía con octreotido sin alteraciones. Se repite posteriormente la RMN hipofisaria donde ya se objetiva un microadenoma en lado izquierdo, pendiente de intervención para resección.

Dada la baja frecuencia de la enfermedad, debe tenerse un elevado índice de sospecha siempre que nos encontremos ante un paciente con obesidad o sobrepeso e hipocrecimiento.

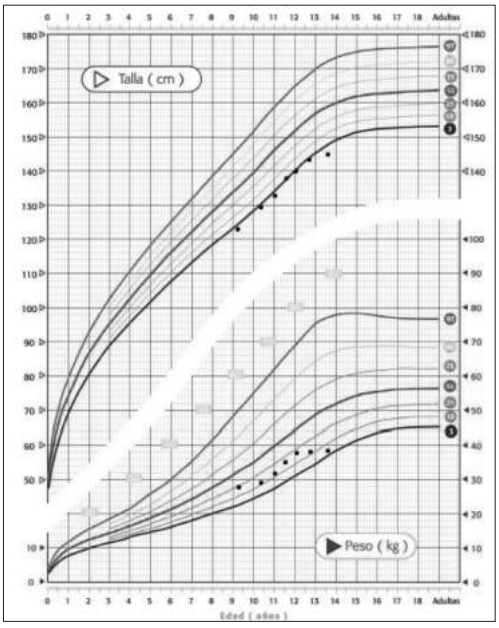
10
Talla baja de origen genético: síndrome de Kleefstra

María de la Esperanza Rueda Valencia.
Hospital Clínico San Carlos.
Madrid.

El síndrome de Kleesftra (SK) puede estar causado por una microdeleción en la

región 9q34.3 o por la mutación del gen EHMT1, existiendo alrededor de cien casos filiados. Estos pacientes presentan fenotipo característico, además de alteraciones neurológicas y cardiológicas, y más infrecuentemente endocrinológicas.

Consulta una paciente a los 9 años y 2 meses por Tanner II desde los 8 años y 8 meses. Presenta talla de 123,9cm (p4,-1,87 DE). En estudio por cuadro de retraso psicomotor, facies hipomímica, apertura bucal en tratamiento con toxina botulínica, hipotonía, pies planos, hipoplasia de labio vaginal, infecciones otorrinolaringológicas frecuentes y alteración del ritmo circadiano. Presentó comunicación interauricular con cierre espontáneo al año de vida, sin referir antecedentes familiares de interés. Talla genética 158,5 cm (p18,-0,94 DE). Manteniendo edad ósea acorde con edad cronológica y velocidad de crecimiento e IMC normales, presenta desarrollo puberal sin incidencias con menarquia a los 11 años. Su talla evoluciona en percentil 3 hasta los 13,5 años, cuando alcanza 145,3cm (p2,-2,18DE). En este momento se observan niveles bajos de IGF1, y puntualmente de IGFBP-3, resultando normales en controles posteriores. No se hicieron más estudios del eje somatotropo por negativa paterna. En estudio genético de microdeleciones se observa la de la región 9q34.3, diagnosticándose de SK.



La relación genotipo-fenotipo del SK es variable en función del tipo de mutación. En algunas series de deleción subtelomérica en 9q, predomina la talla baja (32%) respecto a la microdeleción del gen EHMT1(17%). El fenotipo y su asociación a defectos cardíacos y genitales, trastornos cognitivo-conductuales e infecciones intercurrentes, confirman su diagnóstico y la necesidad de un abordaje interdisciplinar.

11
Sospecha de obesidad de origen genético en niña de 6 años

Lucia Sentchordi Montane.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Motivo de consulta: niña de 6a remitida por sobrepeso desde el año de vida, de carácter progresivo. Come con muchas ganas, "comería a todas horas". Han intentado medidas higiénicas sin resultado. Antecedentes personales: E y P normales. PRN: 2.535 g, L: 49 cm. Polidactilia postaxial en mano izda. y ambos pies, intervenida al año de vida. Retraso madurativo, recibe apoyos con mejoría.

Antecedentes familiares: padres sanos. Talla diana 156,5 cm. Obesidad en rama materna.

Exploración: Peso: 53,1 kg (p >99; 8,18 DE). Talla: 126 cm (p97; 1,97 DE). IMC:

33,45 % (p >99; 8,08 DE) TA: 119/61 mm Hg. Examen por aparatos normal. Tanner 1. Aspecto macrosómico, obesidad generalizada. Frente estrecha, sinofridia, raíz nasal plana, nariz cilíndrica, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior en V invertida, pabellones auriculares despegados, implantación baja del pelo. Dedos afilados. Manos y pies cortos y anchos.

Ante los hallazgos sugerentes de síndrome de Bardet Biedl se completa el estudio detectándose: hiperinsulinemia y esteatosis hepática, adelanto de la edad ósea con braquimetacarpia. Ausencia de malformaciones renales y cerebrales. Función renal normal. Normalidad retiniana en el momento actual.

El estudio molecular (BBS1-BBS12) está pendiente de resultados.

Evolución: se proponen medidas alimentarias y de ejercicio físico. Las primeras se llevan a cabo siendo complicado que por sus características se adhiera a un programa de deporte y juego. La ganancia de peso es mantenida durante el seguimiento.

Conclusiones: la presencia de obesidad severa, de inicio precoz, asociadas a malformaciones esqueléticas o en otros órganos, retraso psicomotor o dismorfias nos debe hacer sospechar un origen monogénico. El síndrome de Bardet Biedl es una ciliopatía que cursa diversas complicaciones que aparecen a lo largo de la vida siendo la retinopatía grave constante después de la infancia."

12
Talla baja postnatal y mutación en IGFALS

Mercedes Gómez Manchón.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

Paciente de 9 años y 5 meses remitido para valoración por talla baja. Desde los 6 meses, la talla y el peso se sitúan por debajo del p3. Estudio de celiaquía negativo. Estudio básico analítico normal. TSH normal.

Antecedentes personales: EG 39 semanas; PRN 3.600 g (p77); LRN 50 cm (p50); Pc 35 cm (p60). No incidentes perinatales. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades.

Antecedentes familiares: madre, talla 148 cm. Envergadura 143,5 cm. No deformidad de Madelung. Padre: Talla 170 cm. Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo. Tallas bajas por rama materna. Talla diana: 165,5 cm (-1,87 DS).

Exploración física
Edad 9 años 5 meses:
- Talla 116 cm (-3,58 DS). Peso 18,6 Kg (-2 DS). Envergadura 114 cm.
- Segmento superior/segmento inferior = 1.
- Fenotipo masculino normal. No rasgos dismórficos. Genitales masculinos normales. Tanner I.

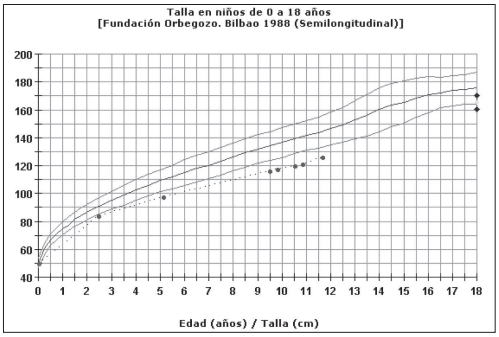
Edad 10 años 6 meses: talla 120 cm (-3,24 DS). Velocidad de crecimiento 3,89 cm/año (p8).
Edad 11 años 6 meses (última visita): talla 126,4 cm (-2,98 DS) Velocidad de crecimiento 5,6 cm/año.

Datos complementarios
Edad 9 años 6 meses:
- Bioquímica: normal.
- IGF1: 63 ng/mL (-2,1 DS); IGFBP3: 2,3 mcg/mL (-1,2 DS).
- Test de GH tras ejercicio: basal 3,25 ng/mL; pico 13 ng/mL.

Edad ósea de 6 años 6 meses:
- Estudio genético del receptor de GH/IGF1: se detecta una mutación en IGFALS en heterocigosis no detectada previamente.

Diagnóstico: talla baja por mutación en IGFALS

Comentarios: se trata de un paciente con talla baja armónica, niveles bajos de IGF1 y test de GH con respuesta suficiente, con antecedentes de talla familiar baja, en el que se ha podido detectar una mutación en heterocigosis en IGFALS, que explicaría la talla baja del paciente y probablemente la de sus familiares, no pudiendo comprobarse esto último, ante la negativa de los mismos a continuar el estudio.



13
DM monogénica por mutación del gen de la insulina. Caso clínico

Corina Isabel Márquez Romero.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Varón de 6 7/12 años, diagnóstico de diabetes (DM) a los 12 meses con glucemia 500 mg/dL. Asintomático, sin cetosis. HbA1c 11%, Anticuerpos AAI, IA2 y GAD negativos, péptido C basal 1,12 ng/mL. Se intentó tratamiento con mínimas dosis de análogos de insulina de acción rápida (AAR) que se retira por hipoglucemia grave (19 mg/dl). No había antecedentes familiares de DM ni enfermedades autoinmunes.

A los 2 10/12 años hiperglucemia con cetosis coincidiendo con cuadro infeccioso tratado con insulina IV. Pautan tratamiento con insulina Lantus 2 UI, suspendiéndose por hipoglucemia. A los 3 años reintroducen insulina Lantus 5 UI.

A los 4 4/12 llega a nuestra Unidad tratado con glargina 5U y AAR preprandial a demanda. HbA1c 7,3%. Test glucagón para péptido C: Basal 0,1 6´: 0,2 ng/mL. GAD, IA2, AAI y Zinc 8r negativos. HLA DQ2/DQ5. Antc. celiaca y tiroideos negativos.

Dada la evolución y la negatividad de autoanticuerpos se sospecha DM monogénica. En el estudio genético (Dr Castaño) se constata mutación de novo del gen de la insulina c.188-31G>A.

Tras educación diabetológica se inicia tratamiento con AAR preprandial y detemir en dos dosis utilizando la ratio de insulina/rHC para ajuste de la dosis. La HbA1c ha permanecido <6%. En la última descarga del reflectómetro: glucemia media de 90 días: 128±44 mg/dL (CV 34%): 75% normoglucemia, 4% hipoglucemias y 21% hiperglucemias. No ha presentado hipoglucemias graves ni CAD.

Conclusión: en la DM por mutación de gen de la insulina la pérdida de función de la célula beta es progresiva por apoptosis secundaria al acumulo de la insulina anómala, lo que explicaría la evolución clínica del paciente.

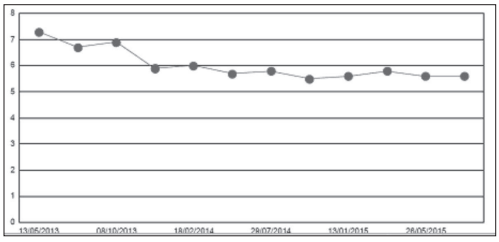


Figura: evolución de HbA1C hasta 2015:

Utilización de fármacos fuera de ficha técnica

14
Diabetes MODY tipo 3 en adolescente: evolución con el tratamiento con Glibenclamida

Enrique Palomo Atance.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
Ciudad Real.

Introducción
La diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) tipo 3 es una forma de diabetes monogénica con un riesgo elevado de complicaciones vasculares, por lo que está recomendado el tratamiento con sulfonilureas y/o insulina para mantener valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 7%.

Caso clínico
Varón de 12 años remitido por posibles hipoglucemias antes episodios repetidos de palidez, temblor, sudoración fría y sensación de mareo. Valoración por Cardiología y Neuropediatría sin encontrar alteraciones. Exploración física normal (no obesidad). Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: numerosos casos de hiperglucemia en estudio y diabetes tanto en familia paterna como materna. En controles de glucemia: valores basales ≥ 126 mg/dl y postprandriales ≥200 mg/dl. Se solicita analítica, donde destaca: péptido C 1,15 ng/ml, HbA1c 7,2% y anticuerpos anti-insulina, anti-descarboxilasa del ácido glutámico y anti-tirosínfosfatasa negativos. Ante la sospecha de diabetes MODY se solicita estudio molecular detectándose la mutación G31D en exón 1 del gen HNF1-alfa (también objetivada en el padre y en la hermana), relacionada con la diabetes MODY tipo 3. Ante los controles glucémicos y de HbA1c se inició tratamiento con glibenclamida 2,5 mg/día (previa autorización como indicación off-label) con mejoría tanto de los controles glucémicos como de la HbA1c, que fue disminuyendo en los controles posteriores manteniéndose entre 4,9% y 5,7%. Durante la evolución presenta hipoglucemias esporádicas de predominio basal sin observarse otros efectos adversos. Hasta el momento no se han encontrado complicaciones microvasculares.

Comentarios
Aunque la glibenclamida es un tratamiento muy empleado en la diabetes en adultos, su experiencia clínica en pacientes pediátricos es muy limitada, y se limita a publicaciones de casos clínicos aislados. Aun así, en estos pacientes se observa mejoría clínica con la hipoglucemia como efectos secundario más frecuente.

15
Déficit funcional de GH en paciente con trastorno de la conducta alimentaria

Beatriz Villafuerte Quispe.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid.

Introducción
Los estados de desnutrición se asocian a múltiples alteraciones endocrinológicas, siendo imprescindible su despistaje, el cual debe interpretarse de acuerdo al grado de desnutrición y etiología. Dichas alteraciones son más críticas cuando más bajo es el IMC.

Caso clínico
Varón de 13 7/12 años con pérdida ponderal de 7 kg en 9 meses, asociado a dieta restrictiva e ideación distorsionada de la imagen corporal. Nació tras embarazo controlado, con peso y longitud adecuados para la EG y desarrollo pondero-estatural en P50-75 hasta el inicio del cuadro. Exploración: talla 157,5 cm (-0,5 DS), talla diana

183 cm (+1,11 DS), IMC 14,92 kg/m2 (-1,54 DS), edad ósea 14 años con PTA -1,12 DS, Tanner 3. Presentaba signos de desnutrición: frialdad acra, escaso panículo adiposo, lanugo en espalda y palidez. La función tiroidea fue normal y se descartó enfermedad celíaca. Fue diagnosticado de trastorno de la conducta alimentaria recibiendo apoyo psicológico y dieta suplementada. A los 4 meses, con recuperación de 3kg, no hubo crecimiento: IGF-1: 108 ng/mL (V.N: 156-514), IGFBP-3 normal, test de clonidina e hipoglicemia insulínica (glucemia 33mg/dL): pico de GH 1,97 y 2,25 ng/mL. El cortisol, vitamina D, test de GnRH y RM craneal fueron normales, con testosterona baja. La velocidad de crecimiento fue de 0 cm en 7 meses, a pesar de recuperar los 7 kg. Con el diagnóstico de déficit de GH funcional se pide tratamiento con rhGH al Comité de hormona de crecimiento que fue rechazado y es sufragado por los padres. Al mes y medio de iniciar tratamiento (35 µg/kg/día) se objetiva crecimiento de 1 cm, con IMC de 17,56 kg/m2 (-1,31 DS).

Conclusión

Diagnóstico de déficit funcional de GH en contexto de trastorno de la conducta alimentaria, con respuesta de crecimiento tras la administración de rhGH. No se podía diferir dicho tratamiento debido al estadio puberal del paciente y el riesgo de pérdida de talla adulta.

16
Hipernatremia hipodípsica. Uso de desmopresina fuera de ficha técnica

Laura Trujillo Caballero.
Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

Los trastornos en el metabolismo del agua suelen ocurrir como consecuencia de lesiones neurológicas que impiden al paciente el libre acceso al agua, diabetes insípida o patología renal. Los casos de falta de respuesta de sed ante hiperosmolaridad, sin embargo, son muy infrecuentes.

Mujer 7 años, derivada por hipernatremia persistente. No polidipsia ni poliuria (orina 24: 1300cc). Termorregulación adecuada. Aporta las siguientes pruebas. Sangre: Na 168 mEq/L, osmolalidad 346 mOsm/kg, función renal normal. Prolactina 203,3 ng/mL, TSH 2,41 mcUi/mL, LH 0,1 mU/L, estradiol 5 pg/ml, aldosterona 9,2 ng/dL Orina: EFNa 0,7%, osmolalidad 491 mOsmol/kg. RMN normal.

AP: A los 6 años, ganancia ponderal acelerada y trastorno depresivo obsesivo compulsivo, tratada con sertralina 8 meses, con retirada tras aparición de galactorrea (prolactina 268 ng/ml).

Exploración inicial: Talla 125,6 cm (+0,79 DE), IMC 24 kg/m2 (+3,2 DE). Galactorrea izquierda. Tanner 1. Acantosis nigricans cervical. No estrías.

Tras descartar otra patología, se indica hiperhidratación oral durante tres días, no efectiva. Se decide iniciar desmopresina sublingual 120 mcg cada 12 horas, así como aporte de agua mínimo 1,5l/día, mejorando natremia (tabla 1).

Persiste galactorrea iniciándose cabergolina. Con ello se normaliza prolactinemia y desaparece secreción láctea, suspen-

Tabla 1. Evolución analítica

Edad	*7, 0/12 años*	*7, 0/12 años*	*7,10/12 años.*	*9, 3/12 años*
Tratamiento	*No*	*Hiperhidratación*	*Hiperhidratación Desmopresina Cabergolina*	*Hiperhidratación Desmopresina Levotiroxina Carbegolina*
Sodio	*168meq/l*	*157mq/l*	*146-152meq/l*	*148meq/l*
Prolactina	*203,3ng/ml*		*0.35ng/ml*	*0.12ng/ml*
TSH	*2.41UI/ml*		*1.81Ui/ml*	*0.42Ui/ml*
T4L			*0,69ng/dl*	*0,89ng/dl*

diéndose en 8 meses. No obstante precisa reintroducción por aumento de prolactina hasta 170,1ng/ml. Nueva RMN normal.

A los 7 años y 10 meses comienza levotiroxina 50 ucg/día tras constatar hipotiroidismo terciario.

Inicia pubertad a los 8 años y 4 meses. Se realiza polisomnografía, apnea del sueño de leve intensidad.

En la actualidad mantiene natremias aceptables con desmopresina e hiperhidratación.

Mostramos caso de hipernatremia hipodípsica, sin alteraciones hipotalámicas en prueba de imagen. Tras descartarse otras causas de hipernatremia se inicia desmopresina, a pesar de no estar recogida la indicación en ficha técnica, siendo efectiva. No obstante dada la asociación progresiva de patologías de posible origen hipotalámico es obligatorio seguimiento estrecho de la paciente.

Síndromes Faciocardiocutáneos

17

Evolución de un caso de síndrome de Leopard

Verónica Sánchez Escudero.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés, Madrid.

Motivo de consulta: estancamiento estatural desde los 5 años con talla normal.

Antecedentes personales: embarazo y parto normal. PRN: 3.400 g. LRN 50 cm. Pruebas metabólicas normales. Episodio de taquicardia al mes de vida siendo diagnosticado de síndrome de Wolf-Parkinson-White (SWPW) y miocardiopatía hipertrófica (MCH) manteniendo seguimiento en Cardiología.

Antecedentes familiares: madre: talla 156 cm, sana. Padre: talla 166 cm, neurofibromatosis 1. Hermano: consultas de neurología por manchas café con leche.

Evolución

A los 5 años presenta antropometría normal, fenotipo peculiar (hipertelorismo, epicantus, labios gruesos) objetivándose manchas café con leche en miembros inferiores así como léntigos. Dada la sospecha de síndrome de Leopard se solicita estudio genético: mutación T468M en exón 12 del gen PTPN11 y dos polimorfismos en intrón 7 en heterozigosis, uno de ellos no descrito previamente (+17 G/T). Padre y hermano poseen la misma mutación y tras el estudio genético se diagnostica en ambos MCH.

El paciente durante su seguimiento mantiene talla normal aunque con estancamiento progresivo, completándose estudio. Analítica (bioquímica, hemograma, TSH, IGF-1, BP3, Ac. antitranglutaminasa) normal. Edad ósea: retrasada 2 años. Disminución progresiva ponderal. Inicia pubertad a los 13 años.

Última consulta: 13 años 10 meses. Peso 37 kg (p5,-1,66 DS), Talla 151 cm (p7,-1,54), IMC 16,2 kg/m2 (-1DS). Velocidad de crecimiento 5,3 cm/año (-2,4 DS para edad cronológica; p75 para edad ósea). Genitales externos masculinos con testes de 8 ml de Prader.

El paciente no asocia criptorquidia, déficit cognitivo ni sordera hasta el momento. Desde el punto de vista cardiológico mantiene MCH asimétrica no obstructiva con SWPW que precisó ablación de vía anómala.

El conocimiento de la genética en el síndrome de Leopard es importante dada la

dificultad en el diagnóstico diferencial con otras entidades similares como la neurofibromatosis 1, además de ayudarnos a establecer la posible relación genotipo-fenotipo siendo una patología tan infrecuente.

18
Neurofibromatosis tipo 1 con fenotipo Noonan

Julián Martínez-Villanueva Fernández.
Hospital de Madrid Universitario Sanchinarro. Madrid.

El término RASopatías se emplea para definir al conjunto de síndromes causados por mutaciones en genes que codifican componentes de la vía de señalización Ras/MAPK.

Varón de 2 años, remitido desde Neurología, donde estaba en seguimiento por presentar más de 10 manchas color "café-con-leche" de diámetro > 5 mm, sin otros criterios diagnósticos de neurofibromatosis (NF) ni afectación del desarrollo psicomotor, para valoración por hipocrecimiento, macrocefalia y estigmas dismórficos: hipertelorismo, raíz nasal aplanada, frente prominente, orejas retrovertidas de implantación baja y pectus carinatum. En la auxología, destacaba: talla situada en -2,95 DE para edad y sexo, distante en 2,32 DE respecto talla diana, y perímetro cefálico en 0,73 DE para edad-talla. Ante la presencia de criterios de Van der Burgt (facies típica, talla baja y pectus carinatum) se realizó estudio cardiológico, sin alteraciones. El estudio inicial, que incluía hemograma, ferritina, bioquímica, gasometría, función tiroidea, IGF-I, IGFBP-3 y anticuerpos antitransglutaminasa-IgA, fue normal. La edad ósea presentaba un retraso de un año respecto a edad cronológica. Asimismo, se secuenciaron los exones más frecuentemente mutados de los genes PTPN11 y SOS1. Al no encontrar ninguna mutación, se sospechó un Síndrome de Legius pero, debido a la edad del paciente, se decidió realizar estudio molecular del gen NF1, en lugar del gen SPRED1, pese a la existencia de un único criterio diagnóstico de NF. En dicho estudio, se detectó una mutación en heterocigosis en el exón 27a (c.4637C>A;p.Ser1546*) del gen NF1 (descrita anteriormente) y compatible con el diagnóstico de NF-1 con fenotipo Noonan.

Los síndromes pertenecientes al grupo de RASopatías presentan fenotipos superponibles.

Los criterios diagnósticos de NF-1 aparecen progresivamente durante la infancia, por lo que en pacientes de corta edad con criterios cutáneos, será la primera sospecha diagnóstica.

En pacientes con criterios diagnósticos de NF-1 y fenotipo Noonan, se estudiará en primer lugar el gen NF1.

19
Un caso interesante de talla baja y fallo de medro

Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Santa Bárbara.
Puertollano, Ciudad Real.

Introducción: es interesante revisar las posibles causas de talla baja sindrómicas, los mecanismos envueltos en estos procesos y los posibles tratamientos a través de los casos que vemos en nuestra consulta diariamente.

Presentamos un caso de un niño de 9 años de edad derivado desde atención primaria por baja estatura y fallo de medro desde los 6 meses de edad. Asocia retraso del desarrollo y lenguaje, visión disminuida corregida con gafas desde antes de los 2 años e hipotonía. No infecciones intercurrentes frecuentes ni problemas en el hábito intestinal. Buena ingesta oral.

AP: edad gestacional: 40+2 s. Peso: 2.980 g (p14, -1,11 DE). Longitud: 49,5 cm (p28, -0,6 DE). Criptorquidea izquierda. Hitos del desarrollo adquiridos 2-3 meses tarde.

AF: Madre 152cm. Menarquia 14 años. Padre 167 cm. Talla diana 166 cm. Tía abuela y abuela materna hipotiroidismo.

EF: Talla 116,7 (-2,98 SDS) Peso 17,8 kg (-4,15 SDS) IMC 13,1 (-2,65 SDS). Braza 121 cm. Ratio segmento superior/inferior: 0,95. Extremadamente delgado. Hipertelorismo. Fisuras palpebrales hacia abajo. Orejas de implantación baja. Paladar ojival. Tórax cuadrado con costillas muy espaciadas. Escápula prominente. Pie plano. Sindactilia bilateral. Activo y reactivo. Hipotonía moderada. Resto normal.

Ante el diagnóstico diferencial de talla baja e hipertelorismo, nos planteamos síndrome de Noonan, síndrome de Costello y síndrome craneofaciocutáneo.

PC: hemograma, electrolitos, *screening* celiaco y tiroideo normales. IGF1 53,9 ng/ml (74-388), IGFBP3 3,9 mcg/ml (1,8-7,1), Vitamina D 16,3 ng/ml, microarray cromosómico negativo y panel genético de Noonan positivo. Edad ósea 8 años (EC9,2). Pronóstico de talla 161 cm. Se establece seguimiento en consulta y se deriva a atención temprana y rehabilitación, con importante mejoría de su evolución psicomotriz.

Conclusión: el síndrome de Noonan es una causa relativamente común de talla baja sindrómica, siendo muy interesante su diagnóstico genético, para establecer la evolución y los posibles tratamientos del paciente.

Hiperandrogenismo

20
Síndrome de Cushing en un lactante

Nancy Elizabeth Portillo Nájera.
Hospital Universitario de Cruces, Instituto de Investigación en Salud Biocruces.
Barakaldo, Vizcaya.

Lactante, mujer, 3 meses de vida, trasladada desde su Hospital de referencia para estudio de masa abdominal y fenotipo Cushing. Los padres refieren que desde hace

mes y medio notan aumento de mejillas y deformidad facial. Apetito normal. Resto negativo.

AF y AP: embarazo controlado normal. Hija única, padres no consanguíneos. Amniocentesis 46XX. Periodo perinatal normal. Antropometría neonatal normal. Lactancia materna. Vacunación correcta. Resto negativo.

Exploración física: P = 5.980 kg. L =56 cm. TA 145/70 mmHg. BEG. No distrés. Fenotipo compatible con Cushing. Masa abdominal derecha de 5x6 cm. Resto negativo.

Datos complementarios

- Analítica: testosterona 158,1 ng/dL, DHEA-S 1.830 ng/mL, 17-OH progesterona 12,3 ng/mL, A4 >10 ng/mL, cortisol 229 µg/dL, ACTH <1,6 pg/mL, renina 20,2 ng/mL/h, aldosterona 508 pg/mL. AFP 121,1 ng/mL, NSE 445 ng/mL, HCG-B 0,10 mUL/mL. LDH 1.401 U/L.

- Ecografía/RM abdominal: masa sólida suprarrenal de 8,5 x 6,3 cm y nefrocalcinosis.
- TAC cérvico-torácico: panículo adiposo, tanto en tejido celular subcutáneo como en compartimentos grasos intratorácicos y cervicales.
- Gammagrafía ósea: normal.
- Valoración cardiológica: miocardiopatía hipertrófica concéntrica del VI.
- Anatomía Patológica de masa suprarrenal: neoplasia adrenocortical de comportamiento intermedio.
- Estudio genético: no evidencia mutación en TP53.

Terapéutica: a su ingreso se indica enalapril VO y tratamiento con ketoconazol oral para preparación de intervención quirúrgica.

Se comienza con Hidrocortisona iv a dosis de estrés 12 horas antes de la cirugía. Se realiza resección macroscópica completa de tumoración suprarrenal derecha. Tras la resección quirúrgica se objetiva normalización de los andrógenos adrenales. No precisa quimioterapia ni radioterapia. Adecuada recuperación post quirúrgica. Dada de alta 15 días tras la cirugía con hidrocortisona oral y enalapril.

Evolución: controles periódicos en consultas de oncología y endocrinología pediátrica. En la actualidad tiene 3 años y medio y vive sana.

21
Una causa poco frecuente de hiperandrogenismo: déficit de 11betahidroxilasa no clásico

Beatriz María Martín Tejedor
Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario).
Málaga.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es consecuencia del defecto en la esteroidogénesis suprarrenal con acúmulo de los metabolitos anteriores al déficit enzimático. La causa más frecuente es el déficit de 21hidroxilasa, seguido de 11betahidroxilasa (3-5% de las HSC).

Caso clínico

Varón de 7,7 años que presentaba axilarquia, pubarquia y ginecomastia, sin antecedentes destacables. En la exploración destacaban peso y talla en percentil 98, axilarquia y pubarquia con volumen testicular de 2 ml. La edad ósea era de 13 años y medio.

Ante la sospecha de una HSC no clásica, se realizó analítica y posteriormente estímulo con ACTH (tabla 1). Ante estos resultados, se consideró como primera opción

diagnóstica el déficit de 11betahidroxilasa, en forma no clásica, solicitándose estudio genético.

Discusión

El déficit de 11betahidroxilasa conlleva una deficiente conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, respectivamente.

La forma clásica es semejante al déficit de 21-hidroxilasa con virilización aunque sin pérdida salina porque la 11-desoxicorticosterona tiene actividad mineralcorticoide, presentado un tercio de los casos hipertensión con frenación del eje renina-angiotensina.

La forma no clásica es rara y se presenta con hiperandrogenismo de aparición postnatal, similar al déficit de 21-hidroxilasa: pubarquia prematura, piel grasa, acné, aceleración del crecimiento y la edad ósea. Ante la sospecha de forma no clásica de HSC, habrá que pensar en el déficit de 11-betahidroxilasa cuando los esteroides suprarrenales estén elevados discretamente y el estímulo con ACTH no produzca un pico elevado de 17-OH-progesterona. El diagnóstico se confirmará por aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona, basales o tras estímulo. Posteriormente, será preciso realizar estudio del gen CYP11B1.

Tabla 1. Analítica inicial, y posterior con determinaciones basales y tras estímulo con ACTH.

	Basal	Valores normales	**60 mins**	Valores normales
FSH	0.54 mUI/ml			
LH	0.15 mUI/ml			
Testosterona	0.25 ng/ml			
Estradiol	11.96 pg/ml			
ACTH	16.8 pg/ml	5-52 pg/ml		
Cortisol	10.76 mcg/dl	9-25 mcg/dl	18.47 mcg/dl	
DHEA-s	4.5 ng/ml (RIA)	< 2.2 ng/ml		
Androstendiona	14.40 ng/ml	< 3.5 ng/ml		
17-OH-progesterona	3.88 ng/ml	< 2 ng/ml	6.75 ng/ml	< 14 ng/ml
17-OH-pregnenolona	2.27 ng/ml	<1.87 ng/ml		
11-desoxicortisol	18.6 ng/ml	<7.2 ng/ml	60.7 ng/ml	< 20 ng/ml
DOCA	Pendiente			

22
Por los pelos

Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Santa Bárbara.
Puertollano, Ciudad Real.

Introducción: la única presentación de ciertos tumores malignos puede ser signos de virilización, por lo que es importante su estudio.

Presentamos un caso de una lactante de 9 meses que consulta por ganancia ponderal rápida y aparición desde hace un mes de vello púbico. No refieren administración de medicación. No va a guardería. El padre refiere estar usando gel de andrógenos con pocas precauciones.

EF: P 9,4 kg (0,6 SDS) L 70.2cm (-0,3 SDS) S1P2. Vello terminal alrededor de aréola. No clitoromegalia ni hiperpigmentación.

PC: 17OHP 27 ng/dL DHEAS 20,3 mcg/dL DHA 38 mcg/dL Testosterona 19 ng/dL. Se cataloga de exposición exógena y se realiza seguimiento de testosterona que decrece hasta 12 ng/dL después de 7 meses. Sin embargo, a los 13 meses de edad continúa ganando peso a razón de 6kg/año, aunque su padre ha finalizado tratamiento androgénico. A la exploración presenta P 11,2 kg (1,1 SDS) L 72,1 cm (-1,2 SDS). Fascies ruda y redondeada. S2P2 con vello confinado a labios mayores. No clitoromegalia ni hiperpigmentación. Se realiza nueva analítica con: Cortisol 25,6 mcg/dL 17OHP 29 ng/dL DHEAS 32,8 mcg/dL Androstendiona 34 ng/dL Testosterona 23 ng/dL Testosterona libre 2 pg/mL SHBG 87 nmol/L Aldosterona <1 ng/dL ARP 27 ng/dL/h. Se realiza test de supresión con dexametasona con ACTH resultante <5 pg/mL y cortisol 22,6 mcg/dL. Se procede a pruebas de imagen hallándose en radiografía y ecografía masa calcificada amorfa de 5x6x5cm en cuadrante

posterosuperior derecho suprarrenal que desplaza riñón derecho. En el TAC se observa también pequeño nódulo adrenal izquierdo y metástasis pulmonares. Se realiza cirugía con dosis corticoidea de estrés, extrayendo la masa completa que es datada de carcinoma adrenocortical.

Conclusión: la aparición de vello púbico en edades tempranas debe ser motivo de estudio y seguimiento, ya que aunque los tumores adrenales en niños son raros, suelen ser malignos.

Técnicas de imagen en Endocrinología Pediátrica

23
Adenoma tóxico tiroideo

Marta Carmona Ruiz.
Instituto Hispalense de Pediatría.
Sevilla.

Los nódulos tiroideos son raros en la edad pediátrica afectando a un 1-2% de la misma. Los factores de riesgo para desarrollar esta patología son la irradiación de cabeza o cuello, género femenino, e historia familiar o personal de enfermedad tiroidea. Presentamos el caso de una adolescente de 13 años con una tumoración cervical y datos clínicos y analíticos de hipertiroidismo.

La paciente fue remitida por una tumoración cervical derecha de un mes de evolución acompañado de sensación de calor negando otros síntomas de hipertiroidismo. Entre sus antecedentes familiares destacar que una tía materna fue sometida a una tiroidectomía por un carcinoma papilar y una tía paterna también está tiroidectomizada por un bocio multinodular. En la exploración física se palpaba un nódulo en la base de lóbulo tiroideo derecho de 2x1,5 cm, de consistencia elástica, no doloroso y no adherido, temblor fino distal muy leve. No otros hallazgos en la exploración.

La ecografía realizada pone de manifiesto un tiroides aumentado de tamaño, a expensas de lóbulo derecho, ocupado en sus 2/3 caudales por un nódulo mixto de predominio sólido con un tamaño de 32x26x40 mm. En plano craneal del lóbulo derecho detecta varias formaciones nodulares sólidas. La gammagrafía tiroidea es compatible con un adenoma tiroideo autónomo sobre un gran bocio de lóbulo derecho. Se intentó en dos ocasiones realizar una PAAF que fue no concluyente.

En cuanto a la función tiroidea destacaba una TSH: 0,0 mcUi/ml, y T4l: 1,1 ng/dl, T3l 6,2 pg/ml; siendo los anticuerpos anti tiroideos normales.

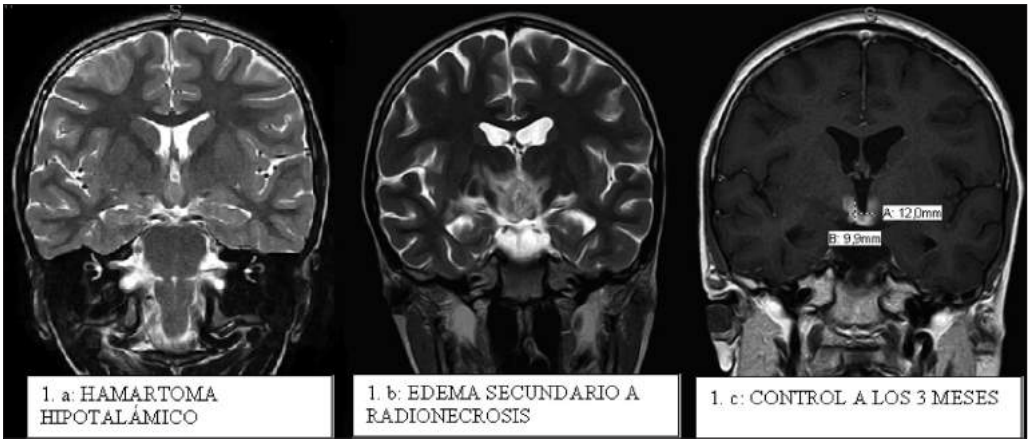
Ante el hallazgo de un nódulo tiroideo tóxico y las alteraciones en el perfil tiroideo, se prescribe tratamiento antitiroideo con metimazol y se remite a cirugía que procede a realizar una hemitiroidectomía derecha que transcurrió sin complicaciones. Normalización de la función tiroidea posterior, en tto sustitutivo.

24
Edema cerebral tras radiocirugía de hamartoma hipotalámico

Esther González Ruiz de León.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.

Anamnesis

Niño de 7 años y 3 meses con crisis gelásticas y trastorno del comportamiento, como manifestaciones clínicas iniciales de hamartoma hipotalámico (HH) diagnosticado mediante RM cerebral (imagen 1a). Tratado con radiocirugía por refractariedad



1. a: HAMARTOMA HIPOTALÁMICO

1. b: EDEMA SECUNDARIO A RADIONECROSIS

1. c: CONTROL A LOS 3 MESES

al tratamiento anticomicial (oxcarbacepina, valproico, zonisamida, risperidona). Es remitido a consulta para control.

Exploración física
Peso 20,5 Kg (-1,02 DE), talla: 115 cm (-1,6 DE), SC: 0,8 m^2. Tanner I. Cuello libre. Resto normal.

Pruebas complementarias
TSH 3,79 mUI/L (0,50-4,50), T4 libre 0,5 ng/dL (0,6-1,4), ACTH 14,8 ng/L (5,0-60,0), IGF-I 146 µg/L (89 –379), FSH y LH<1 UI/L (Prepuberal<1), Testosterona <0.1 µg/L (2,7-8,3), Cortisol 19,9 µg/dL (5,0-25,0).

Evolución
Mantiene buen estado general hasta los 7 años y 7 meses, en que presenta episodio agudo de disminución del nivel de conciencia. En RM cerebral (imagen 1b) se objetivan cambios secundarios a radionecrosis de HH con edema en estructuras adyacentes, por lo que inicia tratamiento con dexametasona a 15 mg/m2/día en UCIP.

En controles analíticos durante su ingreso se objetivan niveles de T4L disminuidos (0,5 ng/dL) con TSH inadecuadamente baja (0,86 mUI/L) confirmados en 2 determinaciones. Inicia levotiroxina 25 mcg/día por hipotiroidismo central en probable relación con edema asociado a la radiocirugía. Al alta continua seguimiento en consultas de Endocrinología para control del HH, hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal secundaria a tratamiento exógeno con corticoides. En RM cerebral realizada a los 7 años 10 meses (imagen 1c) presenta importante mejoría del edema cerebral, lo que permite iniciar descenso progresivo de tratamiento corticoideo, que se realiza sin incidencias. A los 8 años y 1 mes la analítica permite suspender levotiroxina y 2 meses más tarde también el tratamiento corticoideo.

En la actualidad el paciente tiene 8 años y 3 meses, no ha iniciado pubertad, se mantiene sin tratamiento hormonal sustitutivo y ha recuperado normalidad del eje hipotálamo-hipofisario.

25
A propósito de un caso de diabetes insípida central

María Fátima Cabrera Guedes.
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Paciente mujer de 5.9 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a la

consulta de Endocrinología pediátrica por un cuadro de poliuria-polidipsia y estancamiento ponderal.

En la exploración física destaca un fenotipo normal con escaso panículo adiposo y la siguiente antropometría: peso 13,9 Kg (-1,95 DE); talla 106,3 cm (-1,93 DE) e IMC 12,3% (-1,68 DE).

En la primera analítica practicada se observa una osmoralidad plasmática de 290 mOsm/Kg y sodio basal de 144 mEq/l. El resto de los parámetros, incluyendo estudio inmunológico, anticuerpos anticeliaquía, hormonas tiroideas, IGF-1, IGFBP-3 y despistaje de fibrosis quística fueron normales. Por otro lado, se hallaron los siguientes datos urinarios: densidad 1.004, osmolaridad 224 mOsm/Kg y diuresis 2.450 ml/día (7 ml/Kg/h). Tras administrar desmopresina, la osmolaridad urinaria se incrementó hasta un 70% respecto al valor basal.

Además, se realizaron radiografía de tórax, serie ósea, ecografía abdominal y serología infecciosa, sin hallazgos patológicos.

En la RMN craneal se evidenció una alteración en la morfología normal de la glándula hipofisaria, sin nódulos, masas ni engrosamiento del tallo que podría corresponderse con una infundíbulo-neurohipofisitis linfocítica.

Se completó el estudio con marcadores tumorales, citología y bioquímica del LCR que no mostraron alteraciones.

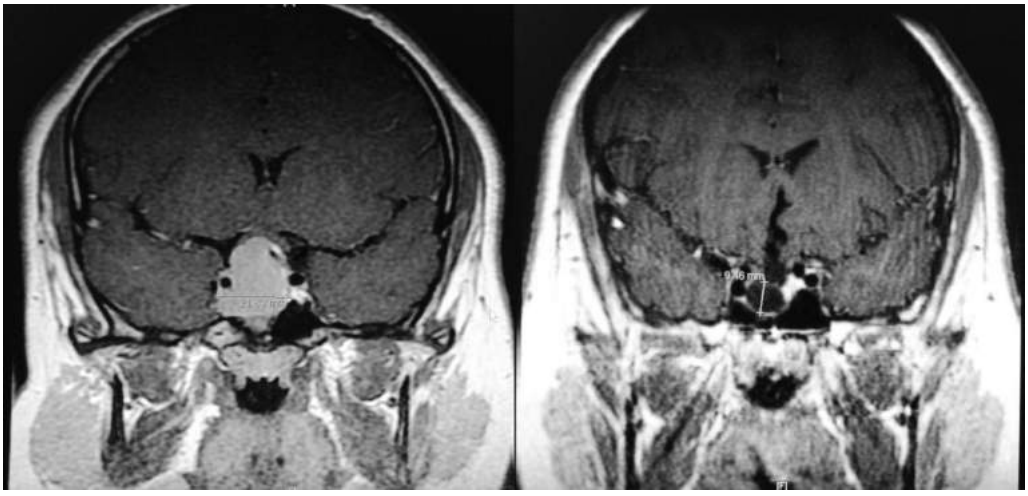
Con el diagnóstico de DIC se inició tratamiento con desmopresina, remitiendo la sintomatología.

Actualmente continúa con una evolución favorable y administración del tratamiento pautado a demanda según los valores de la densidad urinaria medidos diariamente (autocontrol), así como controles clínicos, hormonales y RM.

26
Obesidad infantil: ¿qué esconde detrás?

Ana Sastre Martínez.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid.

Presentamos el caso de un paciente remitido a la consulta por obesidad de larga



evolución y ginecomastia desde los 6 meses previos cuyo diagnóstico final fue de macroprolactinoma gigante tras objetivarse en la exploración física la presencia de ginecomastia sin desarrollo gonadal.

Adolescente de 13 .9 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, remitido a la consulta por aumento progresivo de peso desde los cuatro años de edad y ginecomastia de 6 meses de evolución con galactorrea ocasional autolimitada. No refería cefalea, vómitos ni déficits visuales.

En la exploración física se objetiva obesidad IMC 35,03% (+3,92 DE), ginecomastia (S3) bilateral blanda sin nodulaciones y desarrollo puberal de Tanner G1(3cc)P3A+. Ante clínica de ginecomastia prepuberal (G1) en edad adolescente, con una gran discordancia entre desarrollo gonadal y adrenal, se solicita estudio hormonal, tumoral, metabólico y genético. Todas las pruebas resultan normales excepto una prolactina de 2.222,9ng/ml con una confirmación posterior de 4.367,2ng/ml.

Ante la sospecha de prolactinoma se realiza resonancia magnética nuclear, objetivándose una lesión hipofisaria con extensión supraselar y a senos esfenoidal y cavernoso derecho compatible con macroadenoma. Se solicita valoración oftalmológica que demuestra la presencia de hemianopsia parcial temporal e inferior en ojo derecho y cuadrantapnosia temporal superior parcial en ojo izquierdo.

Con el diagnóstico más probable de macroprolactinoma se inicia tratamiento con cabergolina oral hasta alcanzar dosis 2 mg semanales, presentando al mes de inicio normalización campimétrica y disminución evidente de los niveles de prolactina (292 ng/dl). En los meses posteriores mantiene cifras prolactina en descenso hasta normalización, una importante mejora radiológica e inicio de desarrollo puberal. Actualmente 16 años, asintomático y estadio Tanner G3P4A+.

Este caso demuestra la importancia de la exploración física exhaustiva como herramienta básica para el correcto diagnóstico patológico, aun cuando el motivo de consulta, por prevalencia pueda resultar banal.

27
Adrenalitis autoinmune y microadenoma hipofisario, una asociación infrecuente

Patricia Romero García.
Hospital San Rafael.
Madrid.

Paciente con diagnóstico de enfermedad de Addison a los 11 años que a los 4 años del diagnóstico se le detecta un microadenoma de hipófisis no funcionante.

Caso clínico y evolución

Varón de 15 años que acude para su revisión semestral. Asintomático. Además de los valores bioquímicos que se le piden de manera semestral por su patología (descartar la asociación con otros síndromes poliglandulares autoinmunes -DM tipo I, EC, autoinmunidad tiroidea...-; control de su tratamiento, ...), se le realiza una RMN cerebral de control. EF: Tanner V. Testes de 20 cc. Resto sin alteraciones. P: 47.4kg (p8). Talla: 162,5 cm (p10).IMC: 17,95 % (p14). SC:1,46 m2. V. crec.:8,9 cm/año: (p>99). TAS/TAD: 110(p44)/60 (p39) mmHg. Talla diana: 172,5 ± 5 cm (p23). En tratamiento actual con hidrocortisona 10,2 mg/m2/día y 9-alfa-fluorhidrocortisona.

En analítica sanguínea se objetiva bioquímica e ionograma: sin alteraciones; actividad-renina-plasmática 9,6 ng/mL/h, aldosterona 15pg/mL y anticuerpos autoinmunidad tiroidea, pancreática, celiaca: negativos.

Ac anti-hipófisis: negativos. Eje hipotálamo-hipofisario: ACTH 484 pg/ml; cortisol basal <1 mcg/dL FSH 1,87 mU/ml; LH 2,06 mU/ml; testosterona 6,36ng/ml; PRL a los 0 y 30´, IGF-1, BP-3, ADH; alfa-fetoproteína, B-hCG: dentro de los valores normales. Osmolaridad en sangre y en orina: normal Pruebas de imagen: EO de 15 años con EC de 14 años. RM cerebral: cambios compatibles con microadenoma hipofisario (7,8 mm) sin compromiso del quiasma ni infiltración de senos cavernosos. La pars posterior hipofisaria muestra su intensidad señal conservada.

Se deriva a oftalmología de urgencia: Fondo de ojo: sin alteraciones ambos ojos. Campimetría: no afectación del campo visual periférico/central de ambos ojos. AV: normal. Interconsulta a neurocirugía: actitud expectante. Nuevo control oftalmológico, hormonal y RM a los 3 meses, pendiente actualmente.

Comentarios
Es conocida por todos la asociación de la ISP con otras patologías autoinmunes, pero muy infrecuente que se encuentre la presencia de un microadenoma de hipófisis no funcionante como en nuestro paciente.

28
Lactante con hipocrecimiento, hipertransaminasemia y retraso motor. Un caso de panhipopituitarismo

Inés Mulero Collantes.
Hospital Universitario Rio Hortega.
Valladolid.

Niña de 27 meses con hipocrecimiento.

Antecedentes familiares: Tmadre 169,5 cm, menarquia 14 años, Tpadre 182,5cm, afecto de esclerosis múltiple, tardano. Talla diana: 169,5cm (+0,9 DS).

Antecedentes personales: embarazo: normal. Cesárea por falta de progresión del parto. Rea III. PRN: 3.640 g. TRN: 49,5cm. Hipoglucemia neonatal persistente e ictericia no isoinmune (fototerapia 3 días). Alergia a proteínas vacunas. Hipertransaminasemia desde el quinto mes de vida. Retraso motriz grueso sin aspecto de hipopsiquismo.

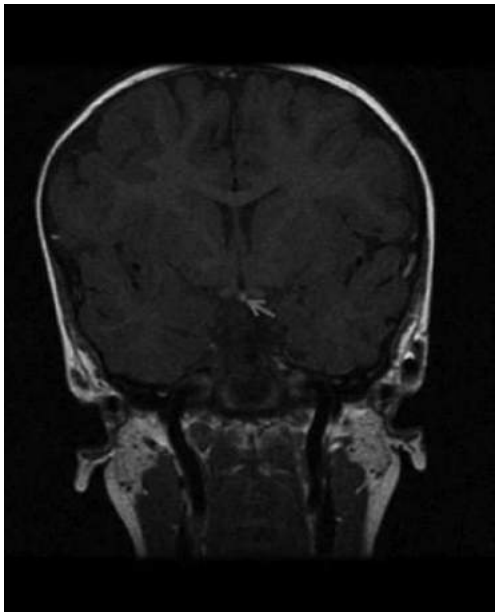
Exploración física: Peso: 10,2 kg (-1,99 DS), Talla: 76 cm (- 4,01 DS), Pcef: 46,8 cm (-1,41 DS). Facies peculiar (infantil), tosca con pestañas y cejas escasas. Frente amplia, hipertelorismo. Dentición normal. Orejas, tórax y mamilas normales. Hexadactilia en manos. Metatarso adducto pie izquierdo. Aspecto armónico. Prepuberal.

Pruebas complementarias
-Hemograma: normal. Bioquímica: hipertransaminasemia, CPK elevada. VSG, metabolismo férrico, inmunoglobulinas, proteinograma, ceruloplasmina, cobre, Alfa-1 AT normales. Serologías: IgG positiva a CMV, resto negativas. Ac antitransglutaminasa negativos. IGF1 < 10 ng/ml, IGFPB3 1 mcg/ml. TSH 4,42 mUI/L, T4L 0,49 ng/dl (previa 0,39 ng/dl).

-Rx EO: 6 meses.
-Rx lateral de cráneo: morfología anómala de silla turca.
-Cariotipo normal.
-Ecografías cerebrales y abdominales normales.

Inicia tratamiento con levotiroxina. Ante la sospecha de déficit de GH asociado a otras hormonas de anterohipófisis se completa estudio hormonal (cortisol en orina de 24 horas 27 mcg/24 horas, TSH 0,12 mUI/L, T4L 0,85 ng/dL (iniciada levotiroxina), LH 3,8UI/L, FSH 1,11 UI/L, ACTH 28,4 pg/ml, PRL 14,4 ng/mL), Test de clonidina (GH 0,1 ng/mL, pico 0,2 ng/mL), GH tras llanto 0,1 ng/mL; y RMN cerebral y de hipófisis don-

de se objetiva aplasia hipofisaria y del tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica.
Al inicio de su seguimiento presentó una crisis convulsiva por hipoglucemia. Actualmente en tratamiento con hidrocortisona, levotiroxina y hormona de crecimiento con mejoría de la talla (actualmente -1.5 DS) y de la sintomatología neurológica, así como remisión de la hipertransaminasemia.



29
Lipoma hipofisario en paciente con pubertad adelantada

Itziar Martínez Badás.
Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid.

Los lipomas intracraneales son lesiones poco frecuentes que constituyen menos del 0,1% de las masas intracraneales sin haberse sin haberse establecido si son realmente tumores o hamartomas. La localización más frecuentes de los lipomas es a lo largo de estructuras de la línea media tales como cuerpo calloso lámina cuadrgemina o como en nuestro caso en al región hipotalámica.

La mayoría de los lipomas descritos en la literatura son asintomáticos y la mayor parte son hallazgos radiológicos o autópsicos incidentales.

Presentamos el caso de un niño remitido a la consulta por ginecomastia. Se trata de un niño de 10 años y 10 meses sin antecedentes de interés que es remitido a las consultad de endocrinología pediátrica por ginecomastia y que durante la exploración se objetivan una pubertad precoz /adelantada (Tanner III) rápidamente progresiva (explosiva) con incremento de la velocidad de crecimiento Aporta gráficas de crecimiento con talla en p40-50 entre los 4 y los 9 años y 10 meses con incremento hasta el percentil 75-90 a partir de los 9 años y 10 meses.

La analítica: hemograma, bioquimica y sistemático de orina normal, Testosterona 336,40 ng/dL, FSH 1,8 mU/mL, LH 4,2 MUI/mL, prolactina 10,1 ng/mL, ACTH 25,2 pg/mL, 17-OHProgesterona: 1,0 ng/mL.

En la RM realizada presenta: hallazgos compatibles con lipoma supraselar.

Trabajando juntos por un mundo más sano

ESP 10/15 GEN 96